DIE ZYTOLOGIE DER BRUSTDRÜSENSEKRETE UND IHRE BEDEUTUNG INNERHALB DER GESAMTEN MAMMADIAGNOSTIK

Peter Ries

1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546019_0042

AUS DER I. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. med. W. Bickenbach

DIE ZYTOLOGIE DER BRUSTDRÜSENSEKRETE UND IHRE BEDEUTUNG INNERHALB DER GESAMTEN MAMMADIAGNOSTIK

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter R i e s

aus München

München 1967

LEIDIG-DRUCK, 8000 München 25, Schöttlstr. 9, Tel. 77 26 33

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. H. J. Soost
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Bickenbach
Dekan:	Prof. Dr. med. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 7. 1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

GLIEDERUNG

	Seite
EINLEITUNG: Zytologie als wertvolles Diagnostikum	9
TEIL I: Physiologische und pathologische Anatomie der Brustdrüse und ihre Beziehungen zur Sekretion	
A. Anatomische und physiologische Bedingungen der normalen Sekretion	10 - 12
1. Mikroskopische Anatomie	10
2. Physiologie	11
3. Auftreten normaler Sekretion	11
a) Hexenmilch	
b) Mammazyklus der geschlechtsreifen Frau	
c) Schwangerschaft und Laktationsperiode	
d) Sekretion bei Frauen nach der Menopause	
B. Pathologisch-physiologische und pathologisch-anatomische Bedingungen der abnormen Sekretion	12 - 20
1. Funktionell bedingte Fehlsteuerung des Epithelgewebes im Sinne einer pathologischen Laktation	13
2. Gestörtes Wachstumsverhalten des Mammagewebes	14
a) Allgemeine Bemerkungen zur Pathohistologie der Brustdrüse	14
b) Spezielle pathologische Anatomie der Brustdrüse	15
- Mastopathie	
- Papillom	
- Karzinom	
- Paget-Krebs der Mamille	
c) Abnorme Brustsekretion	17
- Häufigkeit	
- Sekretqualität	
- Signifikanz	
TEIL II: Zytologie der Brustdrüsensekrete	21 - 32
A. Patientengut	21
B. Technisches Vorgehen bei Herstellung der Präparate	22- 23
C. Deskriptive Zytomorphologie	23 - 32
1. Zytomorphologie der normalen Sekrete	23
a) Duktusepithelien	
b) Schaumzellen	

Seite

c) Makrophagen
d) Sonstige geformte Elemente
e) Hintergrund

2. Zellbilder von pathologischen Sekreten 27
a) nach zytohistologischen Gesichtspunkten geordnet 27
- Mastitis
- Fibroadenom
- "einfache" Mastopathie
- "komplizierte"Mastopathie
- Papillom
- Karzinom
- Paget-Krebs der Mamille

b) nach zytologischen Gesichtspunkten geordnet 29
- Diagnose "zweifelhaft"
- Fallbericht
- zytologisches Klassifikationsschema

Teil III: Statistische Untersuchungsergebnisse 33 - 43

A. Verteilung der Abstrichpräparate und ihrer zytologischen Bewertungen je nach Zahl der Patientinnen bzw. Brüste 34 - 35
B. Gegenüberstellung Zytologie : Histologie 35 - 37
C. Gegenüberstellung Zytologie : Palpationsbefund 37 - 38
D. Altersverteilung 38 - 40
E. Sekretionstyp 40
F. Sekretionsdauer 40 - 41
G. Zusätzliche klinische Nebenbefunde 41 - 43
1. Funktionelle und organische Störungen der Geschlechtsorgane 41
2. Pathologische Sekretion im Zusammenhang mit Schwangerschaft 42
3. Sekretionsverstärkung während Menstruation 42
4. Vorausgegangene Gewebeschädigung der Mamma 43
5. Sonstiges 43

Seite

TEIL IV: Die Leistungsfähigkeit der Zytologie im Vergleich mit allen anderen mammadiagnostischen Methoden 44 - 52

A. Leistungsfähigkeit der Mammazytologie 44 - 48

1. Begrenzungen der zytologischen Methode 44
   a) pathologisch-anatomischer Art
   b) technischer Art
   c) zytodiagnostischer Art
   d) allgemein-klinischer Art
2. Vorteil der zytologischen Methode 46
3. Folgerungen 47

B. Stellung der Mammazytologie im Rahmen der anderen Mammadiagnostika 48

1. Makroskopische Diagnosemethoden 48
   a) Inspektion
   b) Palpation
   c) Transillumination
   d) Röntgenologische Mammographie
   e) Xeromammographie
   f) Thermographie
   g) Allgemeine Bewertung der makroskopischen Methoden
2. Mikroskopische Methoden 50
   a) Zytologie
   b) Intraduktale Biopsie
   c) Aspirationsbiopsie
   d) Abklatschpräparate
   e) Probeexstirpation
3. Folgerungen 51

C. Praktische Konsequenzen 51 - 52

ZUSAMMENFASSUNG 53

BILDTEIL 55 - 89

LITERATURVERZEICHNIS 92 - 102

EINLEITUNG

Die Zytologie hat sich in den beiden letzten Jahrzehnten als ein sehr wertvolles Diagnostikum morphologischer Veränderungen erwiesen, das überall da sinnvoll eingesetzt werden kann, wo zytologisches Material von inneren und äußeren Organoberflächen abgeschilfert bzw. durch Sekrete nach außen transportiert wird. In der gynäkologischen Krebsvorsorge z. B. hat sie sich einen erstrangigen Platz erobert. In der frühzeitigen Erkennung bronchialer, gastrointestinaler und urologischer Erkrankungen sind der Zytologie neue Anwendungsgebiete erwachsen, und es ist verständlich, daß der Kliniker, wo immer möglich, sich der Vorteile dieses diagnostischen Verfahrens bedienen wird.

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, die Leistungsfähigkeit dieser Methode speziell für die Brustdrüse und ihre Sekrete zu bestimmen. Dazu ist es erforderlich, die funktionellen und histologischen Bedingtheiten der normalen und pathologischen Brustdrüsensekretion darzustellen und zu fragen, inwieweit das zytologische Bild zum Indikator solcher Vorgänge gemacht werden kann.

Da diese Untersuchung die Vielfalt aller Sekretionstypen umgreift, wird allgemein von "Brustdrüsensekretion" gesprochen. Im Gegensatz zu anderen Begriffen wie "pathologische Laktation", "Pseudolaktation", "Galaktorrhoe", "blutende Mamma" u. a. wird damit nichts präjudiziert, sondern nur zum Ausdruck gebracht, daß es sich um eine mehr oder minder zellhaltige Flüssigkeit von unterschiedlicher Qualität handelt, wie sie von der Mamma des Menschen in jedem Lebensalter abgesondert werden kann.

Die Aussagen dieser Arbeit stützen sich auf ein Material, das ausschließlich von weiblichen Brustdrüsen gewonnen wurde, da beim Mann im hormonalen Zusammenspiel sekretorische Reize nur selten vorkommen, z. B. bei Gynäkomastie oder Chorionepitheliom.

TEIL I

Physiologische und pathologische Anatomie der Brustdrüse und ihre Beziehungen zur Sekretion

Voraussetzung für eine adäquate mikroskopische Interpretation der Brustdrüsensekrete ist die Kenntnis der physiologischen Anatomie der normalen und der pathologischen Anatomie der krankhaft veränderten Brustdrüse.

A. Anatomische und physiologische Bedingungen der normalen Sekretion:

1. Mikroskopische Anatomie

Die Milchdrüse entwickelt sich aus Anlagen apokriner Drüsen, eine Herkunft, deren sie sich später in ontogenetischer Regression wieder zu erinnern scheint, wenn es bei der Zystenmamma "ausnahmslos" (KONJETZNY) zur Bildung sog. "blasser" Epithelien kommt.

Der Drüsenkörper wird gebildet von 15 - 20 Drüsengangsystemen, die einzeln in die Mamille ausmünden. Jedes dieser Drüsengangsysteme gliedert sich in mehrere Abschnitte: Im Ausführungsgang wird das Plattenepithel der Mamille abgelöst von einem zweischichtigen kubischen Epithel, das seinerseits nach innen zu in das einschichtige Zylinderepithel des spindelförmigen Sinus laktiferus übergeht. Vom Sinus aus verästelt sich das Bäumchenwerk der Milchgänge, die in kolbigen Auftreibungen enden und durchweg mit einem zweischichtigen kubischen Epithel ausgekleidet sind (BARGMANN, ENGEL).

Zwischen Epithelbasis und Basalmembran sind die Myoepithelien gelegen. Ihnen kommt beim aktiven Entleerungsmechanismus der laktierenden Mamma eine nicht unwesentliche Rolle zu.

Der Stoffwechselversorgung des Drüsenepithels dient das lockere, kapillarreiche intralobuläre Mantelbindegewebe. Es ist für die Zytologie indirekt von Bedeutung, weil von ihm aus Zellen zur Infektionsabwehr oder Resorptionsförderung ins Ganglumen einwandern können. Auf das derbe, kollagenreiche Interlobulärgewebe, das den Drüsenkörper mechanisch befestigt, sei in diesem Zusammenhang nur hingewiesen.
(Siehe dazu DABELOW).

2. Physiologie

Die weibliche Brustdrüse ist durch ihre nutritive Funktion sehr eng an das Fortpflanzungsgeschehen gebunden und damit wesentlich den hormonalen Wirkimpulsen des Organismus unterworfen. Diese - ihre Morphologie wie ihre Physiologie in gleicher Weise beeinflussende - Abhängigkeit von endokrinen Regulationsmechanismen läßt sich auf folgende Formel bringen:

Vom zentralen Hypophysen-Hypothalamus-System aus wird die Brustdrüse direkt durch Prolaktin und STH sowie indirekt über die Ovarien (Östrogen- und Progesteronausschüttung mit entsprechendem Titerverhältnis im Blut), die Thyreoidea und die Nebennierenrinde stimuliert (MARTIUS, VOSS).

Der hormonale Reiz erweist sich in den verschiedenen Lebensperioden, in Pubertät, Geschlechtsreife, Klimakterium und Senium, in charakteristischer Weise determinierend.

3. Auftreten normaler Sekretion

a) Die spezifische Ansprechbarkeit auf hormonale Stimulation offenbart sich schon in den ersten Lebenstagen, wenn es zum Auftreten der sog. "Hexenmilch" kommt. Der Reiz mütterlicher Hormone auf das kindliche Milchdrüsengewebe fällt post partum abrupt weg. Dadurch wird eine erhöhte Desquamation des proliferierten Epithelanteils provoziert.

b) Die Brustdrüse der geschlechtsreifen Frau ist kein Organ mit "Funktionspermanenz" (BÖHMIG); d. h. sie übernimmt ihre spezielle Funktion der Milchproduktion nur zeitweise während der Stilltätigkeit. Sonst reagiert sie in Abhängigkeit vom zyklischen Geschehen, wobei - ähnlich den uterinen Vorgängen - frustrane Anläufe zur vollen Funktion unternommen werden. Dies läßt sich objektivieren in dem, was ROSENBURG den "Zyklus der Mamma" genannt hat.

Schon durch volumetrische Messungen (DÖRING, KLEISS) konnten signifikante Veränderungen an der Brustdrüse festgestellt werden, die ihr Maximum kurz vor Periodeneintritt haben. Eine histologische Untersuchung zu diesem Zeitpunkt zeigt Sprossung und Längenwachstum der Milchgänge, die Epithelzellen nehmen hydropisches Aussehen an und sezernieren eine albumoide, wenig fetthaltige Flüssigkeit in die erweiterten Drüsengänge. Das periduktale Bindegewebe ist ödematös aufgelockert, hyperämisch und zeigt vermehrte Zellinfiltration.

Diese Umformung auf eine sekretorische Aktivität hin kann zur Verbesserung der Sekretausbeute ausgenützt werden. PAPANICOLAOU et al. (1958) er-

hielten durch Massage und Anwendung von Saugpumpen bei 55 % der gesunden, regelmäßig menstruierenden, 20 - 39 Jahre alten Frauen in der 4. Zykluswoche ein Brustsekret. Vorausgegangene Schwangerschaften verstärkten diese Tendenz (GARDLUND, HANSEN, RINGROSE).

Postmenstruell bilden sich diese Veränderungen wieder zurück. Die kollabierten Drüsengänge enthalten abgeschilferte Zellen, Zellbruchstücke und Proteinpräzipitate, die autolytisch oder phagozytotisch weiter verarbeitet werden.

c) Erst in der Schwangerschaft und Laktationsperiode kommt die Brustdrüse zur vollen Entfaltung ihrer Potenzen. Die vervielfachte Produktion von Östrogenen, die das Wachstum des Gangsystems begünstigen, und von Progesteron, dessen zusätzliche Anwesenheit für die Alveolenbildung nötig ist, erzeugen jene charakteristische Transformation zur Schwangerschaftsmamma. Abgesehen von geringfügiger Kolostrumabsonderung im Verlauf der Schwangerschaft beginnt erst nach der Geburt durch Wegfall der Plazentahormone und durch verstärkte Prolaktinausschüttung die Laktation, die ihrerseits durch den Saugreflex in Gang gehalten wird.

d) Die bei der Frau nach der Menopause beobachtete Sekretion ist Ausdruck der Mammainvolution, die dem Abklingen ovarieller Funktionstüchtigkeit parallel geht. PAPANICOLAOU et al. (1958) fanden - 15 Jahre postmenopausal bei gesunden Frauen in 15, 7 % Sekret; RINGROSE bei 25 % der klimakterischen Frauen. Das Sekret wurde durch Massage bzw. Saugpumpe gewonnen.

Normale Brustdrüsensekretion tritt also immer dann auf, wenn endokrine Wirkimpulse auf das Mammagewebe auftreten und es in besonderer Weise aktivieren. Allerdings kommt es nur in den seltensten Fällen zu einer Spontansekretion. Spontane Sekretion ohne Zusammenhang mit einer Schwangerschaft gilt deshalb als abnorm und wird allgemein als Symptom pathologischer Vorgänge in der Mamma aufgefaßt.

B. Pathologisch-physiologische und pathologisch-anatomische Bedingungen der abnormen Sekretion:

Ätiologisch kann einer abnormen Sekretion einerseits eine rein funktionell bedingte Fehlsteuerung des Epithelgewebes zugrundeliegen, andererseits aber ein gestörtes Wachstumsverhalten des Mammagewebes im Sinne von definierten pathologisch-anatomischen Veränderungen.

1. Funktionelle Fehlsteuerung

Unter besonderen Umständen können laktationsfördernde Einflüsse neuraler oder humoraler Art einen Sekretionsreiz auf die Brustdrüse ausüben, so daß eine milchige Flüssigkeit abgesondert wird. Zahlreiche Ursachen einer solchen "pathologischen Laktation" sind beschrieben worden (BERCOVICI and EHRENFELD, HANSEN, JOHNSON et al., KLOTZ et al., LABHART, DAS MEDIZINISCHE PERISKOP, MISCHEL, MOURIQUAND et al., NEIMEIER et al., PALÓS et al., SCHULTZ):

Galaktorrhoe durch Medikamente, besonders Phenothiazinderivate (Chlorpromazin), Reserpin, Ganglienblocker, vermutlich über Beeinflussung des Hypothalamus, wobei die normale Hemmwirkung auf die Prolaktinsekretion der Hypophyse wegfallen soll.

Galaktorrhoe nach Hypophysenstieldurchtrennung bei Mammakarzinomkranken.

Galaktorrhoe bei dauerndem Saugreiz bzw. fortgesetzter Entleerung der Mamma.

Galaktorrhoe viele Jahre nach vorausgegangener Schwangerschaft. Gleichzeitig bestehen Amenorrhoe, fakultativ Genitalatrophie, Kachexie und psychische Störungen. Das Syndrom ist unter dem Namen CHIARI-FROMMEL bekannt. Es wird eine Störung im hypophysär-hypothalamischen System diskutiert, die einerseits eine gesteigerte Prolaktinausschüttung, andererseits eine verminderte Gonadotropinproduktion bewirkt.

Galaktorrhoe und Amenorrhoe bei tiefem FSH (Syndrom DEL CASTILLO, FORBES, ALBRIGHT). Dabei kann Adipositas, Hirsutismus und Seborrhoe bestehen.

Galaktorrhoe nach Kastration und in physiologischer Menopause.

Galaktorrhoe auch bei CUSHING-Syndrom, Hyperthyreoidismus, Nebennierenkarzinom und Myxödem beobachtet.

Galaktorrhoe bei Erkrankungen der Hypophyse und ihre Umgebung: Akromegalie, Adenom, Angiosarkom der Hypophyse; supraselläre Pinealome, Kraniopharyngeom; entzündliche Veränderungen des Cerebrum; rezidivierende Hirntraumen.

Galaktorrhoe bei psychischen Erkrankungen: eingebildete Schwangerschaft, Psychosen, Schizophrenie.

Galaktorrhoe bei Tabes dorsalis.

Galaktorrhoe bei Erkrankungen der Ovarien: entzündliche Adnextumoren, Ovarialkystome, Ovarialkarzinome, Teratome der Ovarien.

Galaktorrhoe bei Reizung peripherer Leitungsbahnen der Brust nach Operationen im Bereich des Brustkorbes und bei Entzündungen wie Herpes zoster.

Galaktorrhoe bei Verbrennungen der Haut.

2. Gestörtes Wachstumsverhalten des Mammagewebes

Wurde die Brustdrüse bisher nur als Erfolgsorgan pathophysiologischer Laktationsimpulse betrachtet, so wird jetzt das gestörte Wachstumsverhalten des Mammagewebes in den Mittelpunkt der Untersuchungen gerückt. Damit werden jene Gewebebedingungen diskutiert, die das Auftreten der abnormalen, jedoch nicht milchigen, sondern milchähnlichen, serösen, blutigen usw. Sekrete erklären.

a) Allgemeine Bemerkungen zur Pathohistologie der Brustdrüse:

Die Histologie der Brustdrüse ist außerordentlich vielgestaltig und eine genaue Grenzziehung zwischen normalen und pathologischen, aber auch zwischen benignen und malignen Veränderungen ist nicht immer möglich (BÖHMIG, GÖGL und LANG, KLEINSCHMIDT, KONJETZNY, SCHULTZ-BRAUNS, STAHL und ENGLERT).

Diese Polymorphie liegt darin begründet, daß das Mammagewebe, in dem das "Bindegewebe bzw. ortsständige Milieugewebe die Realisierbarkeit von Wachstums- und Differenzierungserscheinungen des Epithels mitbestimmt" (BÖHMIG 1964, S. 45), von einem komplexen Faktorensystem beeinflußt wird. Alle Einzelfaktoren - die hormonale Einwirkung von der Pubertät an, das unterschiedliche Verhalten der Drüsenläppchen während des Mammazyklus (DABELOW), zyklusabhängige Durchblutungsschwankungen, Zahl und Dauer von Laktationsperioden, Mastitiden, Altersinvolution, nicht zuletzt konstitutionell-genetische Determinanten - stehen trotz relativer Selbständigkeit in enger Verflechtung untereinander und bedingen eine Vielheit von pathologischen Entgleisungsmöglichkeiten.

Hauptkonstituenten jeglicher Entgleisung sind hormonelle Imbalance und Gewebealteration. Diese können ihren histo-pathologischen Ausdruck zunächst in einer Störung des Sekretions-Resorptions-Gleichgewichtes mit Duktusektasie und Zystenbildung finden. Sie können aber auch eine zunehmende Abweichung vom geordneten Wachstum der Drüsenzellen im Gesamtverband hervorrufen. Ob sich aus solchen gutartigen Prozessen ein malignes Wachstum kontinuierlich entwickelt oder eine spezielle "Initial-

zündung" wirksam werden muß, ist genauso ungeklärt, wie die Bedeutung des genetischen Faktors und die Frage nach einer (ko)-karzinogenen Wirkung der Östrogene (BACIGALUPO, BÖHMIG, BÜNGELER und DONTENWILL, CAMPBELL 1934, DONTENWILL 1955 a + b, 1961, GREGL und SCHUSTER, HUMPHREY and SWERDLOW, KONJETZNY, MOORE et al., NISSEN 1960, 1964, RUSH jr. and KRAMER, DE WAARD et al., WARREN, WILDNER et al.).

b) Spezielle pathologische Anatomie der Brustdrüse:

Nach diesen allgemeinen Bemerkungen werden die speziellen Gewebeveränderungen beschrieben, die eine pathologische Mammasekretion verursachen können. (Siehe TAB. 1)

TAB. 1: Ursachen einer pathologischen Mammasekretion

1. Mastopathie:
   a. "einfache", ohne Epithelproliferationen
   b. "komplizierte", mit Epithelproliferationen
2. Papillom:
   a. multiple kleine und große Papillome
   b. solitäre große Papillome
3. Karzinom
4. Paget-Krebs der Mamille
5. Eitrige Mastitis
6. Seltene Ursachen:
   Retentionszysten, Galaktozelen, Brustabszesse, traumatische Läsionen, Fibroadenom, Karzinosarkom usw.

Mastopathie:

In der Darstellung ihrer pathologischen Anatomie wird den fundierten Ausführungen von BÖHMIG gefolgt. Dieser unterscheidet zwischen einer "einfachen" und einer "komplizierten" Mastopathie. Die "einfache" Mastopathie ist gekennzeichnet durch inter- und intralobuläre Fibrose, Drüsenektasien bis zur Zystenbildung, hypoplastische bis atrophische Veränderungen an Epithel und Drüsenläppchen. Diesen Gewebeprozessen können sich gutartige Epithelproliferationen aufpfropfen und die Mastopathie "verkomplizieren". Dann lassen sich Mehrschichtigkeit und Knospenbildung des gewöhnlichen Duktusepithels, des "blassen" Epithels und des Myoepithels beobachten, außerdem zirkumskripte Gang- und Zystenpapillome, solide oder adenomatöse intrakanalikuläre Epithelwucherungen und lobuläre Drüsenhyperplasie und Adenom-

bildung.

Alle Proliferationsformen können miteinander zu vielfältigen histologischen Mosaikbildern kombiniert sein und bedingen jene Polymorphie, die dem Pathologen eine deskriptive Systematik so erschwert.

Papillom:

Zirkumskripte Gang- und Zystenpapillome wurden schon bei der "komplizierten" Mastopathie erwähnt. Beides sind oft Äquivalentbegriffe insofern, als bei vielen Autoren ein exakter Unterschied zwischen reinen Epithelproliferationen und echten Papillombildungen mit bindegewebigem Zottenstroma oft vermißt wird. Obwohl sie in TAB. 1 getrennt aufgeführt sind, sei auf die nomenklatorische Unschärfe der Begriffe hingewiesen.

Die solitären großen Papillome liegen bevorzugt in den erweiterten Sinus laktiferi hinter der Mamille. Infolge ihrer weichen Konsistenz entziehen sie sich sehr leicht einer Palpation.

Karzinom:

Bei manchen intrakanalikulären Epithelproliferationen ist eine Dignitätsbeurteilung sehr schwierig (FOOTE and STEWART 1945, 1946. KRAUS and NEUDECKER, McLAUGHLIN et al.). Damit ist das Problem der sog. "borderline tumors" (BLOODGOOD) aufgeworfen, bei denen die Entscheidung, ob intraduktales "noninfiltrating carcinoma" (FOOTE and STEWART) oder noch gutartige Alteration des Gewebes eine persönliche Ermessungsfrage des Pathologen zu sein scheint.

Diese Schwierigkeit beeinflußt auch sehr wesentlich die Beantwortung der Frage, wie häufig Karzinome als Milchgangkarzinome - intraduktale Karzinome, Rosettenkarzinome, Comedokarzinome, papilläre Karzinome - sich ausbreiten, im Gegensatz zu vorwiegend interstitiell wachsenden Karzinomen ohne Ganganschluß und folglich ohne Möglichkeit der Tumorzellausschwemmung.

Aber auch, wenn eine "komplizierte" Mastopathie ohne zweifelhafte Epithelveränderungen vorliegt, stellt sich dennoch das Problem, inwieweit sie für sich schon Präkanzerose, d.h. Mutterboden, Vorläufer eines späteren Karzinomwachstums sein kann. BÖHMIG fand bei 35,45 % der Fälle mit "komplizierter" Mastopathie ein koexistentes Karzinom; gleiche Zahlenverhältnisse werden von JACKSON et al. und STOUT and PHILLIPS angegeben.

Paget-Krebs der Mamille:

Die Mamillenoberfläche hat meist ein ekzematöses Aussehen. "Es handelt sich hier um ein im Innern der Mamille oder unter ihr entstandenes Karzinom, das

zwischen und in den Drüsengängen wächst und dessen Epithelien auch in die Epidermis einwandern, sie durchsetzen und zerstören" (HAMPERL 1960, S. 758).

Neben den vier wichtigsten Ursachen der pathologischen Brustsekretion - Mastopathie, Papillom, Karzinom, Paget-Krebs (hier handelt es sich mehr um einen Epitheldefekt als um echte Sekretion) - spielen die anderen in TAB. 1 aufgeführten Ursachen eine nur untergeordnete Rolle für die zytologische Diagnostik.

c) Abnorme Brustsekretion:

Die Beziehungen, die zwischen den beschriebenen pathologisch-anatomischen Bildern und der pathologischen Brustsekretion bestehen (CAMPBELL 1946, COPELAND and HIGGINS, DONNELLY, FITTS et al., GAEHTGENS, GRAY and WOOD, HINCHEY, KILGORE et al., KONJETZNY, KRATOCHVILL, McLAUGLIN and COE, LEIS jr., LEWISON, LEWISON and CHAMBERS, MOGUILEVSKY, NOHRMANN, STAHL und ENGLERT, WOLPERS), sind unter folgenden Gesichtspunkten dargestellt:

Häufigkeit der spontanen pathologischen Sekretion:

Bezogen auf alle Mammaerkrankungen kommt die pathologische Spontansekretion, wie aus TAB. 2 ersichtlich, in 3,8 - 9,6 % vor, durchschnittlich in 6,8 %.

Dagegen liegt die Spontansekretion bei Brustkrebs mit einer Schwankungsbreite von 1,9 - 7 %, im Durchschnitt 3,6 %, um etwa die Hälfte niedriger (TAB. 3). Interessant ist die Angabe von MOGUILEVSKY, der unter 2200 erstuntersuchten Brustkrebspatientinnen 54 Frauen fand, die wegen Mammaausfluß als erstem Hinweissymptom zur ärztlichen Untersuchung kamen.

Mastopathie führt in 3 - 6,6 %, durchschnittlich 4,8 %, zur Spontansekretion (TAB. 4).

Am höchsten liegt die Häufigkeit pathologischer Absonderung bei Papillomen, mit 44 % im Durchschnitt, bei einer Schwankungsbreite von 31 - 50 % (TAB. 5).

Sekretqualität:

Vier Sekretionstypen können differenziert werden:

(1) blutig; (rein blutig, bräunlich-blutig, wässerig-blutig usw.)

(2) serös-wässerig in den Farbschattierungen klarserös, bernsteingelb, honiggelb, grünlichgelb, goldgelb usw.;

(3) milchig; Hier muß der Unterschied betont werden zwischen echt milchig-fettigem Sekret (mit seinen Abstufungen grünlich-milchig,

wässerig-milchig usw.) und milchähnlichem Sekret (dicklich-weißlich, zähflüssig), das häufig bei älteren Frauen als Stagnationssekret (DONNELLY) gefunden wird.

(4) eitriges Sekret.

TAB. 2: Häufigkeit der spontanen Sekretion bezogen auf alle Mammaerkrankungen

Autor	Jahr	Fälle	Sekret bei	%
Hinchey	1941	1051	88 Pat.	8,3
Geschickter (zit. nach Hinchey	1941)	5118	--	6,0
Donnelly	1950	2269	219 "	9,6
Fitts et al.	1951	1048	97 "	9,3
Kratochvil	1961	1560	80 "	5,1
Leis jr.	1961	--	--	5 - 6
McLaughlin, Coe	1963	1082	42 "	3,8
			Arithmetisches Mittel:	6,8

TAB. 3: Häufigkeit der spontanen Sekretion bei Brustkrebs

Autor	Jahr	Fälle	Sekret bei	%
Hinchey	1941	742	24 Pat.	3,2
Deaver, McFarland (zit. nach Hinchey	1941)	--	--	3 - 5
Campbell	1946	543	18 "	3,3
Fitts et al.	1951	361	24 "	7,0
Moguilevsky	1952	2200	54 "	2,5
Kilgore et al.	1953	--	--	4 - 6
Kratochvil	1961	256	5 "	1,9
Leis jr.	1961	--	--	2 - 2,5
			Arithmetisches Mittel:	3,6

TAB. 4: Häufigkeit der spontanen Sekretion bei chronischer Mastopathie

Autor	Jahr	Fälle	Sekret bei	%
MacCarthy, Mensing (zit. nach Hinchey	1941)	406	27 Pat.	6,6
Campbell	1946	233	8 "	3,5
Fitts et al.	1951	269	9 "	3,0
Fleming	1955	200	12 "	6,0
			Arithmetisches Mittel:	4,8

TAB. 5: Häufigkeit der spontanen Sekretion bei Papillomatosis

Autor	Jahr	Fälle	Sekret bei	%
Geschickter (zit. nach Hinchey	1941)	204	96 Pat.	47
Fitts et al.	1951	146	46 "	31
Stahl, Englert	1954	--	--	50
Fleming	1955	50	24 "	48
		Arithmetisches Mittel:		44

Bezüglich der Sekretkonsinstenz gibt es alle Übergänge zwischen den Extremen serös-wässerig und dicklich-zähflüssig.

Alle Komponenten können untereinander kombiniert sein:

1) Mischformen der vier Komponenten mit ihren Abstufungen blutig-serös, blutig-milchig, serös-milchig, eitrig-blutig usw.,
2) Übergang eines Sekrettyps in einen anderen: blutig↔serös, weißlich-gelblich↔blutig, milchig↔blutig usw.

Signifikanz der Brustdrüsensekrete:

Man hat versucht, vom Sekrettpy auf die zugrundeliegende Gewebeveränderung zu schließen. Diagnostisch verläßlich sind dabei nur die eitrige Sekretion bei Mastitiden und der unverdächtige grünlichgelbe, zähflüssige Ausfluß bei Stauung in den erweiterten Drüsengängen (DONNELLY, EWING, HINCHEY). Auch der seltene wässerige Ausfluß sei "highly suggestive of carcinoma" (LEIS jr.), besonders wenn es sich um Frauen in der Menopause handelt (DONNELLY).

Bei der "einfachen" Mastopathie herrscht ein in weiten Grenzen zwischen bräunlichgrün und klarserös variierendes Sekret vor (FLEMING). Die Tatsache dieser Sekretion darf wohl als hormonell induzierte Verschiebung des Sekretions-Resorptions-Gleichgewichts am veränderten Mammagewebe aufgefaßt werden. Aber auch blutige Sekretion wird beobachtet, was pathophysiologisch vielleicht aus dem Beziehungsgefüge hormoneller Imbalance und Alteration des Kapillarbindegewebes mit daraus folgender Gefäß-Schwäche erklärt werden könnte (vergleichbar der Hormonwirkung auf die Uterusgefäße).

Die "komplizierte" Mastopathie tendiert mehr zur blutigen Sekretion. So fand DONNELLY bei allen Patienten mit sanguinösem Ausfluß Epithelhyperplasie des Mammagewebes.

Papillomatöse Bildungen neigen besonders zu Ischämien, Nekrosen und Zottenabrissen, die leicht zu Blutung ins Duktussystem führen.

An dieser Stelle soll kurz auf die blutende Mamma bei Schwangeren und Frauen in der Laktationsperiode eingegangen werden. KLINE and LASH (1962, 1964) haben sich mit diesem Phänomen zytologisch und histologisch auseinandergesetzt. Sie konnten im letzten Trimester der Schwangerschaft und in den ersten beiden Monaten post partum an bioptisch gewonnenen Gewebeschnitten "fibrous connective tissue stalks lined by single or multiple layers of epithelial cells at the bifurcations of the large ducts" entdecken. Die in den Bindegewebezapfen gefundenen "vascular proliferations" werden für die blutige Sekretion verantwortlich gemacht (zitiert KLINE and LASH 1964). Zu einer evtl. vermuteten Beziehung von Brustkrebs und blutender Mamma im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft sei gesagt, daß von 10 000 Graviden 1 bis 3 ein Mammakarzinom haben (BETSON and GOLDEN, SCHMID, WHITE and WHITE).

Durch Karzinome können Gefäße arrodiert und über die Milchgänge nach außen drainiert werden.

Insgesamt betrachtet ist aber eine pathologische Spontansekretion viel zu unspezifisch, als daß daraus exakte Schlüsse auf strukturelle oder funktionelle Veränderungen am Mammagewebe gezogen werden könnten. Das ist wohl auch der Grund für die divergenten Aussagen verschiedener Autoren zu diesem Problem.

Mit dieser Darstellung physiologischer und pathologischer Vorgänge am Mammagewebe und deren Auswirkungen auf die Brustdrüsensekretion wurde in groben Zügen jener Hintergrund skizziert, auf den die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen projiziert werden können.

TEIL II

Zytologie der Brustdrüsensekrete

Im Blickpunkt des nun folgenden Teils II stehen die Morphologie der zellulären Sekretelemente und die Frage, inwiefern der histologische Gewebeprozeß bzw. die hormonale Reaktionslage der Mamma ihren Ausdruck im zytologischen Bild finden können.

Zunächst bedürfen jedoch das Material unserer zytologischen Studien und die Methodik der Materialgewinnung einer genaueren Charakterisierung.

A. Patientengut:

Unsere Aussagen zur Morphologie stützen sich auf ein Material, das an folgendem Patientengut gewonnen wurde (TAB. 6):

TAB. 6: Benütztes morphologisches Material

Art des Materials	Zahl der Präp.	Zahl der Pat.	Bemerkungen
Abstriche	301	159	Cytol. Labor
-"-	9	4	aus Chirurgie
-"-	9	9	Wochenbett
Abklatschpräparate	81	16	aus Chirurgie
Histol. Präparate	59	17	aus Pathologie

Die Hauptgruppe bilden 301 Abstrichpräparate von 159 Patientinnen, die in der Zeit von Januar 1958 bis April 1966 dem Zytologischen Labor der I. Univ. Frauenklinik München (Direktor Prof. Dr. BICKENBACH) zugesandt wurden. In diese Zahl mit eingerechnet sind 2 Abstriche von 2 Patientinnen, die uns freundlicherweise von Frau Dr. HEYN, Leiterin des Zytologischen Labors der II. Univ. Frauenklinik München (Direktor Prof. Dr. FIKENTSCHER), zur Einsicht überlassen wurden.

Weitere 9 Abstriche von 4 Patientinnen wurden vor der chirurgischen Probeexcision entnommen.

Ferner wurde eine Gruppe von 9 Abstrichen nur des morphologischen Interesses wegen an 9 Wöchnerinnen abgenommen (3. - 7. Wochenbettstag).

81 Abklatschpräparate von 16 Patientinnen konnten - dank der freundlichen Unterstützung von seiten der Chirurgischen Universitätsklinik (Direktor Prof. Dr. ZENKER) - dort während Probeexcisionen und Mammaamputationen gemacht werden. Sie dienten vor allem der Bereicherung des zytologischen Materials.

Bei den 59 histologischen Präparaten - sie wurden dankenswerterweise vom Pathologischen Institut der Universität München (Direktor Prof. Dr. BÜNGELER) überlassen - handelt es sich ausschließlich um Gewebeschnitte von Patientinnen, bei denen gleichzeitig Mammasmears bzw. Abklatschpräparate vorlagen, so daß eine Vergleichsmöglichkeit zwischen Zytologie und Histologie gegeben war.

B. Technisches Vorgehen bei Herstellung der Präparate:

Bei Entnahme, Fixierung und Färbung der Präparate wurde folgendermaßen vorgegangen:

Zur Vorbereitung werden mehrere Objektträger beschriftet und eine Fixierlösung bereitgehalten. Nach sanfter Massage der Brust wird zwischen Daumen und Zeigefinger die Mamille ausgepreßt. Oft tritt schon allein bei Druck auf eine bestimmte Stelle der Mamma ein Sekrettropfen aus. Die Massage soll möglichst vorsichtig durchgeführt werden, um eine fakultative Propagation von Tumorzellen zu vermeiden. Für die Palpation einer karzinomatösen Brust dürfen dieselben Auswirkungen auf Tumorzellausschwemmung in Blut- und Lymphbahnen angenommen werden, wie sie für die Palpation gynäkologischer Krebsgeschwülste nachgewiesen wurden (SOOST).

Der austretende Sekrettropfen wird mit einem Objektträger abgetupft, er kann auch durch seitliches Wegziehen des Objektträgers ausgebreitet werden. Es sollen soviele Präparate angefertigt werden, wie Sekret erhältlich ist.

Das so gewonnene Material muß sofort fixiert werden. Beim senkrechten Eintauchen in die Fixierlösung (95 % Alkohol und Äther zu gleichen Teilen) ist der Verlust zytologischen Materials umso größer, je flüssiger das Sekret ist. Um diesen Nachteil zu kompensieren, können einerseits die Objektträger bei der Vorbereitung mit einer Albuminlösung in dünner Schicht überzogen werden, wodurch eine bessere Haftung des Zellmaterials ermöglicht wird. Andererseits kann nach eigener Erfahrung die Materialausbeute durch Verwendung eines versprühbaren Fixativs verbessert werden. Eine kostspieligere Notlösung wäre die, auf einem waagrecht liegenden Objektträger das abgetupfte Sekret mit einer gewöhnlichen Fixierlösung zu bedecken.

Smears von der Mamille selbst werden durch Abschaben der erkrankten Stelle mit einem Spatel, Auftragen auf den Objektträger und sofortige Fixierung angefertigt.

Alle Präparate wurden nach dem von PAPANICOLAOU angegebenen Färberezept gefärbt. (Einzelheiten darüber siehe SMOLKA und SOOST).

Bei der Anfertigung von Abklatschpräparaten wird so vorgegangen, daß der excidierte Tumor oder Lymphknoten mehrfach eingeschnitten wird und auf die Schnittflächen die beschrifteten Objektträger mit leichtem Druck aufgelegt werden. Anschließend werden die Präparate in der oben angegebenen Weise fixiert und gefärbt. Dieses Abklatschverfahren wird als diagnostische Schnellmethode intra operationem dadurch interessant, daß verschiedene Schnellfärbungen entwickelt wurden (MOURIQUAND 1962, ENGELSCHALK). Dabei wird die Färbedauer der PAPANICOLAOU-Färbung durch starke Verkürzung der Färbezeiten auf knapp 1 Minute beschränkt.

Obgleich die von ENGELSCHALK angegebene Schnellfärbung bessere Färbeergebnisse zu erzielen scheint als die von MOURIQUAND, müssen beide Färbemethoden zwangsläufig Einbußen in bezug auf die Qualität der Zellbilder hinnehmen. Die Bildqualität ist jedoch für eine zytologische Beurteilung ausreichend. Zur Diagnosestellung wird die Durchsicht von 6 - 8 Abklatschpräparaten eines Tumors als notwendig erachtet.

C. Deskriptive Zytomorphologie:

Nach dieser Beschreibung des Untersuchungsgutes und der Methodik der Materialgewinnung wird im folgenden ein Abriß der deskriptiven Mammazytologie gegeben.

Prinzipiell können in Mammasekreten nur solche zytologischen Elemente gefunden werden, die entweder vom Drüsenepithel selbst abschilfern oder indirekt vom Bindegewebe her in die Ganglumina einwandern. Die Anzahl eigenständiger Zellarten ist dementsprechend begrenzt, sie erschöpft sich weitgehend in der Aufzählung von Duktusepithelien, Schaumzellen, Makrophagen, Zellen aus Blut und Bindegewebe und Plattenepithelien der Mamille.

So gesehen ist die Mammazytologie einfach; sie wird jedoch problematisch dann, wenn das zytologische Erscheinungsbild im großen Rahmen der normo- und pathohistologischen Vorgänge in der Brustdrüse gedeutet werden soll.

1. Zytomorphologie der normalen Sekrete:

Zunächst wird die morphologische Spielbreite des Normalen beschrieben

(McCORMICK et al., DANESINO 1951, 1952, ENGEL, HOLMQUIST and PAPANICOLAOU, KLINE and LASH 1962, 1964, A MANUAL of CYTO-TECHNOLOGY, MOURIQUAND 1962, PAPANICOLAOU and HOLMQUIST 1955, XHENSEVAL).

a) Duktusepithelien:

Diese Zellen sind in den Ausstrichen an ihrem typischen Aussehen leicht zu erkennen. Mit ihren dunklen, chromatinreichen Kernen und dem schmalen Plasmasaum liegen sie meist in kleinen kompakten Haufen beieinander, wobei am guten Zusammenhalt der Zellen das ursprüngliche Wachstum im Zellverband nicht zu übersehen ist (ABB. 1).

In Abhängigkeit vom Funktionszustand, in dem sich das Drüsenepithel jeweils befindet (Mammazyklus, Schwangerschaft, Laktation), kann die Zellmorphologie modifiziert sein. Von HOLMQUIST and PAPANICOLAOU sind fünf Zellgruppen unterschieden worden, die kontinuierlich ineinander übergehen und Ausdruck des steigenden Differenzierungsgrades zur sekretorisch aktiven Zelle sind. Am Beginn dieser Reihe stehen jene kleinen undifferenzierten Zellen mit dichtem Kern und schmalem Plasmasaum (Typ A, ABB. 1). Bei gleichem Kern-Plasma-Verhältnis vergrößert sich die Zelle auf etwa das zwei- bis dreifache ihres Volumens. Manchmal sind Vakuolen im Plasma zu sehen (Typ B). Weitere Zellvergrößerung zugunsten des Plasmas, Chromatinauflockerung, evtl. Binukleation, zunehmende Tendenz zur Bildung großer Vakuolen, welche die Kerne an den Rand drücken, führen schließlich zur differenzierten Zelle (Typ E, ABB. 2 und 3).

Stellt man dieser Typeneinteilung die Ergebnisse einer Arbeit von ENGEL gegenüber, so muß der Übergang von Typ A nach Typ B bezweifelt werden. ENGEL unterschied an dem Drüsenepithel, das bis in die Alveolen hinein zweischichtig ist, eine innere Zellage, die - dem Lumen zugewandt - aus dicht gepackten, kleinen Zellen besteht, und eine äußere, der Basalmembran anliegende Zellschicht, die, determiniert von hormonalen Einflüssen, histologisch alle jene Kriterien aufweist, wie sie zytologisch von HOLMQUIST and PAPANICOLAOU für Typ B bis E beschrieben werden. Die innere Zellage, dem Typ A entsprechend, scheint dabei nur eine Schutzfunktion zu besitzen. Sie wird desquamiert, sobald die äußere Zellschicht ihre sekretorische Funktion aufnimmt (ENGEL). Deshalb kommen auch die kompakten Haufen kleiner Duktusepithelzellen besonders gegen Ende der Schwangerschaft im Mammasekret vor, weit seltener in der Proliferationsphase des Mammazyklus. Differenzierte Zellen werden hauptsächlich in Laktationssekreten gefunden. Besonders häufig in den nachgeburtlichen Sekreten sind Zellen, wie sie ABB. 4 zeigt (Typ II nach KLINE and LASH).

b) Schaumzellen:

Die charakteristischste Zellart in Mammasekreten ist die der Schaumzellen. Das sind vereinzelt (ABB. 5) oder in lockeren Aggregaten beieinanderliegende (Abb. 6), kugelige Zellen, die beträchtliche Größenschwankungen aufweisen können. Die exzentrischen Kerne sind teils bläschenförmig und fein granuliert, mit 1 - 2 distinkten Nukleoli, teils pyknotisch zusammengesintert. Das Zytoplasma ist entsprechend der Substratreaktion grünlich blau, fahl blau oder schwach rosa gefärbt. Es ist je nach Art des Mammasekrets durch große, optisch leere (bei Fettfärbung positive) Vakuolen wabig strukturiert oder mit kleinen Sekretpartikeln vollbeladen. Das dadurch mehr oder weniger schaumige Zytoplasma hat den Zellen auch ihren Namen gegeben.

Schaumzellen kommen in fast allen Abstrichen von normalen Mammasekreten vor, besonders wenn sich involutive Vorgänge abspielen (Hexenmilch, Mammazyklus, nach dem Abstillen) und bei Kolostrumabsonderung in der Schwangerschaft und frühen Postpartumperiode.

Im Zusammenhang mit der Besprechung der Schaumzellen sind noch zwei Probleme zu diskutieren: Mehrkernigkeit und Ursprung der Schaumzellen.

Was die Mehrkernigkeit betrifft, so hat PAPANICOLAOU von ihr vermutet, daß sie durch Fusion nahe beieinanderliegender Zellen entstanden sein könnte, und übereinstimmend mit anderen Autoren hat er auf die Häufigkeit des Vorkommens vielkerniger Zellen in der Schwangerschaft und frühen Nachgeburtsperiode hingewiesen.

Diese Befunde konnten auch wir bestätigen. Wir fügen jedoch ergänzend hinzu, daß wir in unserem Material ausgeprägte Mehrkernigkeit auch bei nichtschwangeren Frauen festgestellt haben. Außerdem haben wir neben mehrkernigen Zellen, die offensichtlich durch Fusion entstanden waren (ABB. 7), auch mehrkernige Riesenzellen gefunden, deren morphologischer Aspekt einen solchen Entstehungsmodus ausschließt (ABB. 8).

In Anlehnung an BARGMANN und andere wird deshalb auf den amitotischen Ursprung vieler Riesenzellen hingewiesen. Welche Kausalfaktoren im einzelnen die Bildung mehrkerniger Zellen bedingen, ist nicht genau bekannt (LINZBACH). Das gehäufte Auftreten solcher Zellen in manchen Mammasekreten könnte etwa als eine "Fremdkörperreaktion" der Schaumzellen auf den Reiz stagnierenden Sekretes oder auch chemische Sekretzersetzung gedeutet werden.

Wie gezeigt wurde, ist der Begriff "Schaumzelle" ein rein deskriptiver, der nichts über ihre gewebliche Herkunft aussagt. Was letztere angeht, stehen sich zwei Erklärungsversuche gegenüber:

(1) Die Schaumzellen sind modifizierte Drüsenzellen (PAPANICOLAOU and HOLMQUIST, KOSS, McCORMICK et al., ENGEL, XHENSEVAL); denn es läßt sich ein lückenloser Übergang von Duktusepithelzellen zu Schaumzellen zytologisch nachweisen. Ebenso kann in histologischen Schnitten ein Gangepithel vom Schaumzelltyp gefunden werden. In unserem histologischen Material konnten wir dafür ein gutes Beispiel finden (ABB. 9).

(2) Schaumzellen sind modifizierte Histiozyten (GRUBER, GRYNFELTT, SAPHIR). Auch hier werden von zytologischer Seite starke morphologische Ähnlichkeiten und Übergangsformen, außerdem phagozytotische Potenzen der Schaumzellen als Argumente gebracht. Die Schwierigkeiten einer exakten Grenzziehung sind aus ABB. 10 zu ersehen.

Die Beweisführung ist auf beiden Seiten überzeugend, so daß auch beide Entstehungsmodi für die Schaumzellbildung wahrscheinlich sind.

c) Makrophagen:

Dieser Begriff ist offensichtlich jener Unsicherheit in der morphologischen Zuordnung (siehe ABB. 10) entsprungen. Nach einem Vorschlag von PAPANICOLAOU et al. (1958) soll er nur dann Anwendung finden, wenn in Mammaabstrichen phagozytierende Zellelemente weniger mit den (oben beschriebenen) Schaumzellen übereinstimmen, als mit dem histiozytären oder monozytären Zelltyp. Meist sind die Makrophagen rund und besitzen ein feinvakuolisiertes Plasma, in dem phagozytierte Partikel sichtbar sein können. Der Zellkern ist rund-oval bis nierenförmig.

d) Sonstige geformte Elemente:

In den zytologischen Normalabstrichen werden auch polynukleäre Zellen gefunden, die besonders zu Beginn der Schwangerschaft und in den ersten Tagen post partum relativ vermehrt sind (MOURIQUAND 1962, XHENSEVAL).

Plattenepithelien, oft nur kernlose Schollen, kommen selten in Mammasmears vor. Sie stammen entweder von der Epidermis der Mamille oder vom Finger des Untersuchers, wenn dieser den Objektträger vor der Sekretentnahme mit Albumin ausgestrichen hat. Immer vorhanden sind sie in Mamillenabstrichen.

e) Hintergrund:

Der Hintergrund, vor dem die Zellbilder diagnostiziert werden müssen, variiert je nach Typ des Sekrets. Er kann klar sein, homogen, fettig-schaumig oder granuliert. Er ist meist basophil gefärbt, aber auch azidophil, besonders wenn sich das Sekret in dicker Schicht niedergeschlagen hat.

Durch Massage oder Saugpumpe gewonnene Sekrete der normalen Brust sind häufig frei von Zellen und bestehen nur aus einer serösen bzw. fettigen Flüssigkeit (MOURIQUAND 1962).

2. Zellbilder von pathologischen Sekreten:

Für die Beurteilung der nun folgenden Zellbilder von pathologischen Mammasekreten (BERTINI et al., JACKSON, KOSS, A MANUAL of CYTOTECHNOLOGY, MOURIQUAND 1962, MOURIQUAND et al. 1962, PAPANICOLAOU 1954, PAPANICOLAOU et al. 1953, 1956, 1958, SAPHIR 1950, SHILLER-VOLCKOVA et al.) bieten sich zwei diagnostische Verhaltensmöglichkeiten an, die streng auseinandergehalten werden sollten:

eine, die als zytohistologische bezeichnet werden könnte; (Ihre Bemühung ginge dahin, von zytologischen Bildern auf definierte pathohistologische Gewebeveränderungen zu schließen. Eine solche Diagnostik überschreitet letztlich die durch die zytologische Methode gesetzten Grenzen.) -

eine zytologische sensu stricto. (Sie kommt allein durch Beachtung charakteristischer Zellveränderungen - relative Größe und Anfärbbarkeit von Kern und Plasma usw. - zu einer Diagnose, die sich auf die Beurteilung der Dignität beschränkt und grob nach dem Schema "gutartig - zweifelhaft - bösartig" klassifiziert.)

Beide Möglichkeiten werden mit dem Ziel einer optimalen Diagnosestellung erörtert werden.

a) Zytohistologische Methode, in der Zytologie und Histologie korreliert werden:

(1) Mastitis und Mammabszeß:

Hier beherrschen die polymorphkernigen Leukozyten und mit Chronizität des Prozesses eine steigende Zahl von Histiozyten das zytologische Bild. Schaumzellen werden kaum beobachtet. Erythrozyten sind besonders in der akuten Phase zu finden.

(2) Fibroadenom:

Einen derartigen Fall konnten wir bei einer 29-jährigen Patientin beobachten, die 5 Wochen vor Sekretabnahme blutig seröse Flüssigkeit absonderte, palpatorisch aber keine Veränderungen zeigte. Im Abstrich fielen neben Schaumzellen, Makrophagen und Erythrozyten zahlreiche kleine Zellgruppen ins Auge (ABB. 11). Die Zellpolymorphie hielt sich im Bereich des Normalen. Auf Grund des Abstrichbildes konnte nur auf ein verstärktes Wachstum des

Drüsenepithels geschlossen werden. Erst die Histologie ergab das Fibroadenom.

(3) "Einfache "Mastopathie:

Bei dieser Erkrankung ist das spontane bzw. aus Zysten abpunktierte Sekret manchmal so flüssig, daß es auf dem Objektträger nicht haftet. Wenn spärliches Material gewonnen wurde, so sind meist verstreut liegende Schaumzellen zu sehen (ABB. 12). Die zytologische Ausbeute ist ergiebiger, wenn es sich um ein zähflüssiges Sekret handelt. In dem meist dichten Sekretpräzipitat finden sich einzeln und in lockeren Verbänden liegende Schaumzellen, die erheblichen Größenschwankungen unterliegen. Daneben werden auch Leukozyten beobachtet; nicht ungewöhnlich ist das Vorkommen von Erythrozyten. Duktusepithelhaufen sind insgesamt selten und dann meist nur schlecht erhalten.

(4) "Komplizierte" Mastopathie:

Die mehr oder weniger ausgeprägte Proliferationstendenz des Epithels findet ihren Ausdruck auch im zytologischen Abstrichbild. Wie vielfältig der Aspekt der Epithelvegetationen ist, zeigen deutlich ABB. 13 - 16. Konglomerate von schaumzelligem Charakter liegen neben Drüsenzellgruppen und Gruppen "blasser" Epithelien. Die Zellverbände sind teils locker, teils kompakt angeordnet. Die ebenfalls erkennbare Vielfalt zytomorphologischer Kriterien wird durch ABB. 15 und 16 besonders deutlich. Anisozytose und Anisonukleose sind evident, halten sich jedoch im Rahmen benigner Variationsbreite. Schaumzellen, Leukozyten, Plasmazellen und Erythrozyten werden in unterschiedlichem Ausmaß angetroffen.

Zu den hyperplastischen Erscheinungsformen der "komplizierten" Mastopathie gehört auch eine Wucherung der myo-epithelialen Elemente (siehe auch MULLER et JENNY). Im Gegensatz zu den Sekretabstrichen sind sie in Abklatschpräparaten häufiger zu finden und an ihrem charakteristischen Aussehen mit den zipfelförmigen Plasmaausläufern und dem länglichen Kern leicht erkennbar (ABB. 17). Die freiliegenden Kerne daneben sind Fibrozytenkerne.

(5) Papillom:

Eng mit den Proliferationserscheinungen der "komplizierten" Mastopathie verwandt sind die Epithelkomplexe, die häufig bei echter intrakanalikulärer Papillombildung in zytologischen Mammasmears beobachtet werden. ABB. 18 veranschaulicht den Übergang und die Andersartigkeit von Schaumzellen und Papillomzellen im Verband. Die starke Zusammenballung der Papillomzellen, die im Gegensatz zu den normalen Duktuszellhaufen (ABB. 1) größere Zellunregelmäßigkeiten erkennen läßt, geht aus ABB. 19 und 20 deutlich hervor.

(6) Karzinom:

Im Falle eindeutiger maligner Zellmerkmale kann eine Karzinomdiagnose

sehr leicht sein. Das zeigen die zytologischen Abstriche einer 54-jährigen Patientin, die wegen blutender Mamma zur Untersuchung kam und bei der kein Tumor tastbar war (ABB. 21, 22, 23, 24, 25). Klar erkennbar sind die Kernanomalien: die grobe Chromatinstruktur mit Verklumpung des Chromatins und abnorm vergrößerten Nukleoli, die irregulären Kernmembranen, die teilweise bestehende Hyperchromasie und Anisokaryosis mit unterschiedlich starker Entrundung des Kerns. Mitosefiguren und plasmafreie abnorme Kerne kommen ebenso vor wie Anisozytose und "engulfment"; d.h. eine Zelle scheint ihre Nachbarzelle zu "verschlingen", indem sie sich um sie legt. Auch Kernverdrängung durch große Plasmavakuolen wird beobachtet. Histiozyten, die phagozytierte Zelltrümmer enthalten (ABB. 24), sind ein ominöses Zeichen, selbst wenn sonst keine eindeutig malignen Zellabweichungen im Ausstrich zu sehen sind (SOOST).

(7) Paget-Krebs der Mamille:

Das Zellbild ist charakteristisch (ABB. 26 - Fall Dr. HEYN). Im Gewirr von kernlosen Schollen, Plattenepithelien, Leukozyten und Zelldetritus sind die Paget-Zellen sichtbar mit stark anisokaryotischen Kernen. Histologisch gesehen liegen diese Zellen besonders in basalen Schichten der Epidermis. Sie erfahren auf ihrem Weg zur Oberfläche Alterungsprozesse, die zur Pyknose der bläschenförmigen Kerne führen.

b) Zytologische Methode im engeren Sinne:

Von der obigen zytologisch-histologischen Gegenüberstellung kann die dabei beschriebene Zellmorphologie mit in das zytologische Klassifikationsschema übernommen werden, und zwar Punkt (1) bis (5) unter die Rubrik "gutartig", Punkt (6) und (7) unter "bösartig".

Nun liegt aber die eigentliche Problematik einer rein zytologischen Diagnosestellung darin, daß manchmal eine klare Entscheidung, ob gutartig oder bösartig, nicht gefällt werden kann. Die Diagnose "zweifelhaft" ist dann eine Verlegenheitsdiagnose, mit der alle Zellbilder bedacht werden, die n i c h t m e h r als eindeutig gutartig interpretiert werden können, die andererseits aber n o c h n i c h t die Diagnose eines ernsthaften Karzinomverdachts rechtfertigen. Diese Schwierigkeit ist ihrerseits Ausdruck des allgemeinen Problems der Präkanzerose und der Frage, welche zytomorphologischen Merkmale den Übergang zur malignen Zelle charakterisieren.

Wir können dies durch folgenden Fall illustrieren:

Patientin B. L., geb. 31. I. 1924. Amb. 2193/61.
28. IV. 1961: Pat. kommt zur Untersuchung in die Ambulanz der I. Univ. Frauenklinik wegen Schmerzen in der linken Brust, aus der

sich auch rosa-wässerige Flüssigkeit entleere.

Gynäk. Anamnese: Menarche mit 17 Jahren, Zyklus 28/1 - 2 Tage, keine Schwangerschaften.

Untersuchungsbefund: Aus li. Brust entleert sich reichlich dunkles, blutiges Sekret auf Druck. Drüsengewebe grobknotig, aber gut beweglich; druckempfindlich. Auf der Gegenseite ähnlicher palpatorischer Befund.

Diagnose: Blutende Mamma bei Mastopathia cystica mit verstärkter Knotenbildung links.

Zytologische Diagnose des abgenommenen Mammasmears: Gruppe IV, da zahlreiche Zellgruppen, wie sie ABB. 27 und 28 zeigen, gefunden werden.

14 Tage später wird Pat. in Chirurgische Poliklinik aufgenommen und im Abstand von 3 Tagen zweimal an der li. Mamma probexcidiert. Die Histologie ergibt beidemale zystisch erweiterte Ausführungsgänge, in denen mehrfach papilläre Sproßbildungen ohne stärkere Kernpolymorphie oder Mitosevermehrung sichtbar sind (ABB. 29). "Proliferierende Mastopathia fibroadenomatosa cystica".

27. VIII. 1962: Pat. kommt erneut in die Ambulanz. Sekretion aus li. Brust. Palpatorisch unveränderter Befund. Die Zytologie ergibt wiederum Gruppe IV; die zellmorphologischen Abweichungen erscheinen diesmal schwerwiegender (siehe ABB. 30 und 31).

24. IX. 1962: Nochmalige Untersuchung in der Ambulanz. Jetzt zeigt die li. Mamma zwei erbsengroße, palpatorisch verdächtige Knoten im äußeren unteren Quadranten.

2. X. 1962: In Chirurgischer Poliklinik nach Schnellschnitt ablatio mammae sin.

Histologie: (ABB. 32 und 33). Innerhalb der Drüsengänge und im dazwischenliegenden Gewebe eine Wucherung z. T. drüsenbildender Zellen. Sie zeigen eine deutliche Kernpolymorphie und vermehrt Mitosen. Das zwischen Tumornestern liegende Bindegewebe ist deutlich hyalinisiert.

Diagnose: Adenokarzinom.

Bemerkungen:

1) In der ersten Untersuchungsperiode ist die Diskrepanz zwischen zytologisch positivem und histologisch gutartigem Befund auffällig. Zwei Erklärungs-

möglichkeiten dafür sind denkbar:

a) Es ist in Betracht zu ziehen, daß trotz zweimaliger Probeexcision die verdächtige Gewebestelle verfehlt wurde. Demnach hätte die Zytologie schon im frühesten Stadium einen karzinomatösen Prozeß erfaßt, der erst 17 Monate später palpatorisch manifest wurde.

b) Jedoch auch die zytologische Diagnose kann in Zweifel gezogen werden, da im Nachhinein nicht mehr zu entscheiden ist, ob jene verdächtig-polymorphen Zellbilder direkt von einem maligne entarteten Gewebe desquamierten oder ob es sich um Zellhaufen handelte, die von proliferierenden, aber primär gutartigen Epithelveränderungen abstammten und erst sekundär auf ihrem intraduktalen Weg zur Mamille durch degenerative Vorgänge in ihrer Morphologie transformiert wurden.

Diese Schwierigkeit der Interpretation führt gradenwegs in den unscharfen Bereich der zytologischen Diagnose "zweifelhaft". Nach unserer jetzigen Erfahrung wäre dieser Abstrich auch in Gruppe III eingestuft worden.

Es besteht also durchaus die Möglichkeit, daß die gutartige histologische Diagnose im Gegensatz zur zytologischen richtig war. Es wäre denkbar, daß sich in dem 17-monatigen Intervall auf dem Boden der proliferierenden Mastopathie ein Karzinom entwickelte. Daß zwischen beiden pathologisch-anatomischen Gewebeprozessen ein - wie auch immer definierter - Zusammenhang besteht, darf aus den in TEIL I angeführten Statistiken geschlossen werden.

2) Die Diagnose des zweiten Abstrichs war eindeutig Gruppe IV, wenn auch die malignen Zellkriterien in ABB. 30 und 31 nicht sehr klar herauskommen.

3) Diese zweite zytologische Diagnose wurde vor palpatorischer Manifestation der verdächtigen Knoten gestellt!

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß von "entscheidender" Bedeutung in solchen Zweifelsfällen die persönliche Erfahrung des Zytologen ist, der ein großes Krankengut überblicken und die Treffsicherheit seiner Diagnosen laufend durch die Histologie überprüfen kann.

Um die Zellbilder unserer zytologischen Mammabstriche einheitlich klassifizieren zu können, wurde das allgemeine Schema "gutartig - zweifelhaft - bösartig" modifiziert und dabei folgende Gruppen unterschieden:

Gruppe Ø: Kein Material, wenig Material (Sekretniederschlag, der zellfrei ist oder in dem die Zellen nicht beurteilbar sind).

I: Zellarmes Sekret mit spärlichen, meist einzeln liegenden Schaumzellen.

I - II: Zahlreiche Schaumzellen und Makrophagen, einzeln oder in lockeren Haufen liegend,
vereinzelte Duktusepithelien,
Leukozyten, Lymphozyten, Plasmazellen, die im Falle von Mastitis und Abszeß das Bild beherrschen.

II: Deutliche Anzeichen für proliferatives Wachstum in den Drüsengängen: zahlreiche multiforme Duktusepithelien, wie sie bei Fibroadenom, "komplizierter" Mastopathie und Papillom beschrieben wurden; gering bis mäßig stark ausgeprägte Zellalterationen, die noch im Rahmen des Gutartigen liegen; Schaumzellen, Makrophagen, Leukozyten, Erythrozyten sind in unterschiedlichem Ausmaß vorhanden.

III: Ausgeprägte Abweichungen in Kern und Plasmabau der Zellen und in der Zellzusammenlagerung. Eine eindeutige Zuordnung zu gutartigen oder bösartigen Zellveränderungen kann nicht gegeben werden.

IV/V: Es bestehen eindeutige zellmorphologische Kriterien für ein Karzinom, wie sie oben bei der Besprechung des Karzinoms und des Paget-Krebses dargestellt sind. Je nach Quantität maligner Zellen wird die Diagnose IV oder V gestellt.

Diese Klassifikationstabelle wurde bei der systematischen Durchmusterung der Mammapräparate erarbeitet und zur Grundlage der statistischen Auswertung gemacht. Sie erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit. Wie schon betont, soll auch bei der mammazytologischen Diagnostik von dem Grundschema "gutartig - zweifelhaft - bösartig" ausgegangen werden. Eventuelle modifizierende Gruppenziffern werden vom Zytologen sowieso nur selten als alleinige Diagnose angegeben, sondern darüber hinaus von ihm gerechtfertigt durch eine kurze Beschreibung der auffallendsten Zellbefunde.

TEIL III

Statistische Untersuchungsergebnisse

In allem bisher Gesagten wurden insgesamt zwei große Problemkreise ausgebreitet: ein allgemeiner pathologisch-anatomischer und ein spezieller zytomorphologischer.

Um nun zu sehen, wie sich die daraus gewonnenen Erkenntnisse in unserem Patientengut widerspiegeln, wurden zu bestimmten Fragestellungen statistische Untersuchungen angestellt. Dazu wurde ein Fragebogen ausgearbeitet, der folgende Bereiche erfaßte: Gynäkologische Anmnese (Zyklus, Schwangerschaften, Menarche, Menopause), Symptom der Mammasekretion (Sekretionsdauer, Sekretqualität, Verstärkung während der Menstruation), Zusammenhang der Sekretion mit vorausgegangener Schwangerschaft oder Mastitis, palpatorische und eventuelle histologische Befunde, auffällige gynäkologische, endokrine, neurologische u. a. Störungen.

Bei insgesamt 136 der 163 Patientinnen waren die Krankenblätter erreichbar (TAB. 7). Davon konnten 71 direkt eingesehen werden, da es sich um Patientinnen handelte, die in der I. Univ. Frauenklinik untersucht wurden; indirekt über zugesandte Fragebogen wurden von 18 Ärzten Angaben über 65 weitere Patientinnen erhalten. In den Krankengeschichten waren 30 mal histologische Befunde verzeichnet. Bei 27 Patientinnen war das Krankenblatt nicht einsehbar, hier konnten nur die spärlichen Angaben auf den zytologischen Begleitzetteln teilweise mitverwendet werden.

TAB. 7: Statistisch untersuchtes Patientengut

	Zahl der Pat.	Zahl der Brüste	Zahl der Präp.
Pat. mit Histologie und Anamnese	26	27	46
-"- (chirurg. Pat.)	4	4	9
Pat. ohne Histologie mit Anamnese	106	112	220
Pat. ohne Histologie ohne Anamnese	27	28	35
TOTAL	163	171	310

A. Verteilung der Abstrichpräparate und ihre zytologischen Bewertungen je nach Zahl der Patientinnen bzw. Brüste:

Untersucht wurden insgesamt 163 Patientinnen, bei denen von 171 Brüsten 310 zytologische Präparate abgenommen wurden (siehe TAB. 7). Abgesehen von 4 chirurgischen Fällen, wobei 9 Präparate von 4 Brüsten angefertigt wurden, handelt es sich ausschließlich um eine gynäkologische Patientenauswahl. 2 Präparate von 2 Patientinnen wurden uns freundlicherweise von Frau Dr. HEYN, Leiterin des Zytologischen Labors der II. Univ. Frauenklinik München, zur Verfügung gestellt. Die restlichen 299 Präparate dieser 157 Patientinnen wurden unter 93 865 Vaginalsmears, die in der Zeit von Januar 1958 bis April 1966 in dem Zytologischen Labor eingingen, herausgesucht. Der Prozentsatz der Mammapräparate im Vergleich zu den gynäkologischen Abstrichen liegt mit 0,32 % sehr niedrig.

Obwohl bei 28 Patientinnen beidseitige Sekretion angegeben war, wurde nur 8 mal auch beidseits Material abgenommen. Bei Sekretion aus nur einer Brust ergab sich keine Bevorzugung einer Seite. Wieviele Präparate insgesamt von je einer sezernierenden Brust gemacht wurden, zeigt TAB. 8. Im Durchschnitt kommen pro Brust knapp 2 Abstriche. Von über der Hälfte aller Brüste (94 von 171) wurde nur ein einziges Präparat abgenommen. Schon aus diesem Grund ist die Aussagemöglichkeit der Zytologie über intrakanalikuläre Vorgänge eingeschränkt.

TAB. 8: Pro Brust angefertigte Präparate

Je 1 Präparat bei	94 Brüsten
2	46
3	14
4	9
5	6
6	3
TOTAL:	171 Brüste 310 Präparate

TAB 9 a: Zytologische Diagnose pro Präparat

Zytol. Gruppe	Zahl der Präp.
Ø	86
I	115
I- II	78
II	24
III	3
IV/V	4
	310

Werden die zytologischen Diagnosen auf die Präparate bezogen (TAB. 9a), so imponieren 86 Abstriche, auf denen kein beurteilbares Sekretmaterial vorhanden war. Setzt man dagegen die unter mehreren Präparaten jeweils höchste zytologische Gruppe in Relation zu der Brust, von der diese Präparate abgenommen wurden, so erniedrigt sich die Zahl der negativen Aussagen (TAB. 9b). Immerhin war bei 29 Brüsten keine zytologische Beurteilung möglich.

TAB. 9 b: Zytologische Diagnose pro Brust (Nur die jeweils höchste Gruppe unter mehreren Präp. zählt!)

Zytol. Gruppe	Zahl der Brüste
Ø	29
I	65
I -II	55
II	16
III	3
IV/ V	3
	171

Die drei Brüste, die mit Gruppe IV/V bewertet wurden (TAB. 9 b), erwiesen sich histologisch als Adenokarzinom, szirrhöses Karzinom und Paget-Krebs. Der Fall jener Patientin, bei der man histologisch zunächst eine proliferierende Mastopathie und 17 Monate später ein Karzinom feststelle, wurde bereits ausführlich diskutiert, vor allem im Hinblick auf die Übereinstimmung der histologischen und zytologischen Diagnosen.

Unter den 3 zweifelhaften Diagnosen (TAB. 9 b) entsprach eine histologisch einem Papillom, die beiden anderen blieben klinisch unverdächtig; von ihnen liegt keine Histologie vor.

Das Sekretmaterial von 65 bzw. 55 Brüsten wurde mit Gruppe I bzw. I - II eingestuft (TAB. 9 b). Überwiegend sprachen die zellmorphologischen Anzeichen dabei für Veränderungen, wie sie bei der "einfachen" Mastopathie gefunden werden. Im Sekret von 16 Brüsten (TAB. 9 b) waren gehäuft Duktusepithelhaufen oder gutartige Abweichungen im Zellbau zu beobachten; sie wurden in Gruppe II eingestuft. In allen Fällen waren die Brustsymptome klinisch unverdächtig.

B. Gegenüberstellung Zytologie : Histologie:

Eine Gegenüberstellung von Abstrichzytologie und Histologie war bei 3 Patientinnen möglich. Die Histologie von 30 Brüsten (TAB. 10) ergab 22 mal

Mastopathie, darunter 14 mal eine fibröszystische, dagegen 5 mal eine gering bis stark proliferierende und 3 mal eine papillombildende Mastopathie. Insgesamt 5 maligne und weitere 3 gutartige Gewebeprozesse wurden gefunden.

TAB. 10: Histologische Diagnosen

Mastopathia fibrosa cystica	14
Mastopathie gering bis stark proliferierend	5
Mastopathie mit Papillombildung	3
Karzinom	4
Paget-Krebs	1
Fibroadenom	1
Lipomatose, regelrechtes Drüsengewebe	1
Rezidivierende Mastitis	1
	30 Brüste

TAB. 11: Gegenüberstellung Zytologie - Histologie

Zytol. Gruppe Ø	6 Patientinnen mit unverwertbaren Präparaten, darunter 1 regelmäßiges Drüsengewebe 5 Mastopathien, darunter eine mit mehreren intrazystischen Papillomen
I	8 Pat., darunter 6 Mastopathien, darunter eine mit kräftiger und eine mit mäßiger Proliferationstendenz 2 Carcinomata solida (!)
I - II	8 Pat., darunter 7 Mastopathien, darunter eine mit Epithelablösung, eine mit kräftiger Proliferationstendenz, eine mit Gangpapillom 1 eitrige rezidivierende Mastitis
II	4 Pat., darunter 3 Mastopathien, darunter zwei mit Tendenz zur Proliferation 1 Fibroadenom
III	1 Pat. Mastopathie mit Gangpapillom
IV/V	3 Pat., darunter 1 Adenokarzinom 1 szirrhöses Karzinom 1 Paget-Krebs der Mamille
TOTAL	30 Patientinnen

In TAB. 11 sind die zytologischen Gruppen und die ihnen zugrundeliegenden histologischen Veränderungen miteinander korreliert. Es befinden sich darunter 2 falsch negative Befunde der Zytologie. Beide waren Gruppe I. Die auf Grund verdächtiger palpatorischer Veränderungen durchgeführten Probeexcisionen ergaben jedoch ein Karzinom. Falsch positive Befunde wurden nicht erhoben. Die Verteilung der "einfachen" und"komplizierten" Mastopathien ist uncharakteristisch. Genauere Aussagen sind wegen des geringen Vergleichsmaterials nicht möglich.

Morphologisches Material wurde auch bei Probeexcisionen und Mammaamputationen durch das Abklatschverfahren gewonnen. Bei 16 Patientinnen wurden von 17 Brüsten 81 Abklatschpräparate (darunter 4 von Lymphknoten) gemacht. Histologisch handelte es sich dabei um

8 Karzinome,
5 Mastopathien (1 "einfache", 3 gering proliferierende und 1 gering proliferierende Mastopathie mit Gangpapillom),
2 Fibroadenome,
1 Basaliom,
1 nekrotisierende Fettgewebsentzündung.

Unter den 8 Karzinomen wurden 2 wegen technischer Fehler zytologisch nicht erkannt.

Durch diese Abklatschpräparate sollte vor allem die Abstrichzytologie morphologisch erweitert und vertieft werden. Eine allgemeine Wertung der Abklatschmethode wird in TEIL IV gegeben.

C. Gegenüberstellung Zytologie : Palpationsbefund

Bei 112 Brüsten von 106 Patientinnen (ohne Histologie, mit Anamnese) wurden die palpatorischen mit den zytologischen Befunden verglichen. In die Rubrik "keine pathologischen Veränderungen" wurden alle Befunde eingeordnet, in denen sich die Mamma weich, ohne Resistenzen, Knoten oder Tumoren antastete. Unter "unverdächtige palpatorische Veränderungen" wurde subsumiert, wenn das Brustdrüsengewebe - diffus oder lokalisiert - derbfibrös verdichtet oder grobkörnig war und wenn die Drüsenlappen strangförmige Verdickungen und zystische Knoten aufwiesen. Meistens waren es Veränderungen, die im Sinne einer Mastopathie interpretiert werden konnten.

Die Ergebnisse (TAB. 12) sind uncharakteristisch, obgleich die zytologischen Gruppen I, I-II und II etwas zahlreicher bei Brustdrüsen mit unverdächtigen Veränderungen vorkamen. Die Häufigkeit von palpatorisch nicht veränderten,

aber sezernierenden Brüsten (45 gegenüber 61), illustriert die Unzulänglichkeit der Palpation für die Erfassung feinerer Gewebeprozesse. Zweifelhafte palpatorische Diagnosen wurden in dieser Patientengruppe nicht gestellt.

TAB. 12: Gegenüberstellung Zytologie - Palpationsbefund

Zytol. Gruppe	Keine palp. Veränd.	Unverd. palp. Veränd.	Ohne Ang.	
Ø	9	6	2	17
I	14	24	3	41
I-II	18	23	1	42
II	4	8	-	12
	45	61	6	112

D. Altersverteilung:

Interessant war die Altersverteilung unseres Patientengutes (TAB. 13). Die Altersgrenzen der 162 Patientinnen (eine Altersangabe fehlte) lagen bei 12 bis 73 Jahren. Das Alter, in dem die meisten Patientinnen aus der Brust sezernierten, lag zwischen dem 36. und 40. Lebensjahr. Bis zum 46. - 50. Lebensjahr blieb das Vorkommen von Brustabsonderungen noch ziemlich häufig.

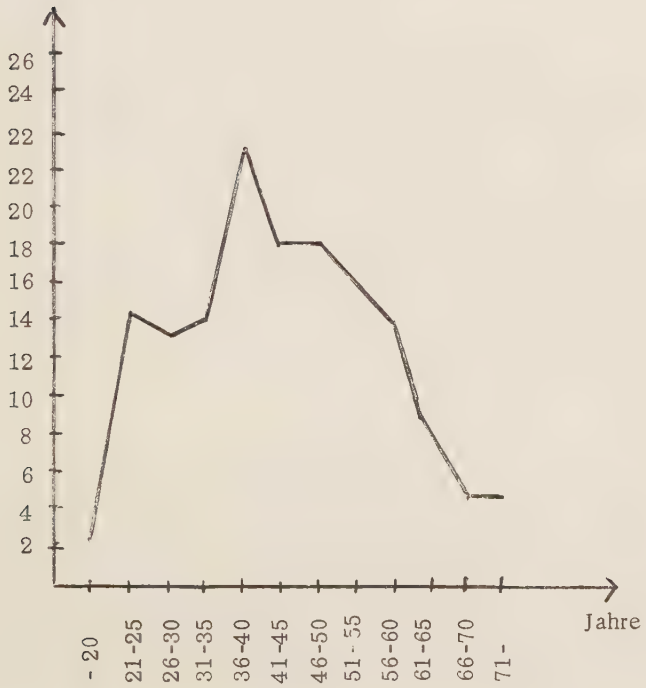
In dieser Verteilungskurve kommt mehrerlei zum Ausdruck:

(1) Es kann sich in der großen Mehrzahl der Fälle um kein physiologisches Spontansekret handeln; denn sonst müßte die Altershäufigkeit mit dem Zeitraum übereinstimmen, der durch die Geschlechtsreife der Frau bestimmt ist.

(2) Die Altersverteilung von Frauen mit histologisch nachgewiesener Mastopathie hat ihren Gipfel in einem Zeitraum, der von verschiedenen Autoren ziemlich übereinstimmend mit 35 bis 50 Jahren angegeben wird (BÖHMIG 1964: 46 - 50; CAMPBELL 1934: 35 - 49; DONTENWILL 1954: 36 - 45). Die Altersverteilung unseres Patientengutes läßt sich damit in Einklang bringen, obgleich der Altersgipfel mit 36 - 40 Jahren etwas vorverlegt scheint.

Sieht man einmal von der niedrigen Gesamtzahl der Fälle (162) ab, so könnte diese Verfrühung folgendermaßen gedeutet werden: Die pathologische Brustdrüsensekretion - als Ausdruck eines gestörten Sekretions - Resorptionsverhältnisses - ist das erste Symptom einer beginnenden histologischen Umformung, die sich im Verlauf der nächsten Dekade palpatorisch

Tab. 13: Altersverteilung von 162 Patienten mit pathologischer Spontansekretion



und histologisch immer mehr als Mastopathie ausprägen kann. Auf die Bedeutung von hormonaler Imbalance und Gewebealteration der Mamma, die ätiologisch hinter diesem Geschehen stehen, wurde schon hingewiesen.

An dieser Stelle sei speziell auf die Bedeutung der gynäkologischen Hormontherapie für eine eventuelle pathologische Brustsekretion aufmerksam gemacht; denn bei 56 % der in Sexualhormonbehandlung stehenden, gebärfähigen Frauen kann Sekret gewonnen werden (RINGROSE), eine signifikant erhöhte Prozentzahl, da in derselben Untersuchungsreihe (500 Fälle) bei nur 27 % der gebährfähigen Nulliparen bzw. 40 % der gebärfähigen Frauen, die geboren haben, Sekret gewonnen wurde. Ebenso mahnt ein Zitat von BÖHMIG (1964, S. 111) zur Vorsicht: "Wir müssen auch ... die Frage stellen, ob die therapeutische Anwendung von Hormonen nicht auch für die Brustdrüse Gefahren birgt. Fanden wir doch in den ersten 8 Jahren dieser Untersuchung von 1953 - 1960 durchschnittlich in 29, 9 Fällen eine Mastopathie mit Epithelproliferation (= "komplizierte" Mastopathie), in den beiden letzten Jahren 1961 und 1962 dagegen durchschnittlich in 63, 5 Fällen! Dagegen hat beim entsprechenden Vergleich die "einfache" Mastopathie ihre Durchschnittszahl nicht geändert".

(3) Die Häufung der pathologischen Sekretion fällt aber auch in einen Altersspielraum, in dem die klimakterische Hormonsituation eine Involution der Mamma hervorruft. Mastopathische und klimakterische Komponente sind jedoch kaum zu isolieren.

E. Sekretionstyp:

Eine statistische Erfassung der Sekretionstypen wurde versucht, bald aber wieder aufgegeben, da das Zahlenverhältnis der Sekretionstypen eines Patientengutes sich schlecht angeben läßt, einmal wegen der großen Variationsbreite der Sekretkombinationen (sie TEIL I), zum andern wegen des beobachteten Auseinanderklaffens von makroskopischem und mikroskopischem Befund, besonders was das Vorkommen von Erythrozyten betrifft. Es überwogen jedoch die blutigen Abstriche, da Blutaustritt vom Patienten subjektiv alarmierender empfunden wird als ein seröses oder milchiges Sekret.

F. Sekretionsdauer:

Ähnliches ergab sich für die statistische Erfassung der Sekretionsdauer. Die Extreme lagen in unserem Material zwischen wenigen Tagen und 10 Jahren. Am häufigsten wurde eine Sekretionsdauer von einigen Monaten bis 1 - 2 Jahren beobachtet, oft mit intermittierender Sekretion. Genauere Werte

können nicht angegeben werden, weil (1) oft anamnestische Ungenauigkeiten bestehen, (2) das Symptom lange Zeit unbemerkt bleiben kann, besonders wenn es sich um wässerig-seröses Sekret handelt, (3) die Tatsache der Mammasekretion manchmal nur als ein einmalig erwähnter Nebenbefund in den Krankengeschichten erscheint, (4) der Erkenntniswert einer genauen Analyse gering sein dürfte; denn die Sekretionsdauer ist in jedem Fall von dem Fortbestand der auslösenden Ursache abhängig.

G. Zusätzliche klinische Befunde:

In Anbetracht der vielfältigen Einflüsse, denen die Mamma von seiten des Organismus ausgesetzt ist, haben wir versucht, aus Krankenblättern bzw. - wo diese nicht erreichbar waren - aus Ausgaben auf den eingesandten zytologischen Zetteln eventuelle Nebenbefunde herauszufinden.

1. Funktionelle und organische Störungen der Geschlechtsorgane

Bezüglich der Vorgeschichte der Mastopathie unterstreicht KONJETZNY die Wichtigkeit, "bei der Erhebung der Anamnese darauf zu achten, ob Anhaltspunkte für Menstruationsstörungen oder Anzeichen für chronische Leiden der Geschlechtsorgane vorliegen oder vorgelegen haben" (1954, S. 33). Da nun aus unserer Alterskurve, unseren histologischen, zytologischen und - cum grano salis - palpatorischen Untersuchungsbefunden zu schließen ist, daß besonders mastopathische Veränderungen die pathologische Mammasekretion hervorriefen, sind wir dem nachgegangen und haben folgendes gefunden:

a) Bei 29 von 140 Patientinnen (20,7 %) bestanden während der Sekretion Zyklusunregelmäßigkeiten: sekundäre Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, Meno-Metrorrhagie. Bei einem 12-jährigen Mädchen wurde ein zystisches Ovar getastet, bei einer 25-jährigen Frau mit STEIN-LEVENTHAL-Syndrom trat nach Keilexcision Spontansekret auf. Drei der 29 Patientinnen befanden sich gleichzeitig in neurologisch-psychiatrischer Behandlung (ein Fall von Morbus RECKLINGHAUSEN mit fraglicher Vaccinationsenzephalitis, eine depressiv-labile und eine neurasthenische Patientin).

b) In der Anamnese von 12 der 140 Patientinnen (8,5 %) wurden Myome festgestellt, 6 waren operiert worden (1 konservative und 5 totale Operationen).

c) Gynäkologische Operationen waren bei weiteren 6 der 140 Patientinnen durchgeführt worden (4,2 %), davon 3 Totaloperationen und 3 Radium-Röntgen-

Behandlungen bei Collum-Karzinom.

Die von KONJETZNY (1954, S. 33 f.) zitierten Autoren fanden bei gutartigen Milchdrüsenveränderungen in ca. 50 % funktionelle oder organische Erkrankungen der Geschlechtsorgane (MILLER, TAYLOR, WANKE, INGLEBY, SÖRENSEN).

Demgegenüber nehmen sich unsere Ergebnisse bescheiden aus, vor allem die Zahl der gefundenen Myome scheint nicht wesentlich vom Durchschnittsvorkommen abzuweichen. Sicherlich sind unsere Werte deshalb so niedrig, weil in vielen Krankengeschichten die gynäkologischen Befunde nur kursorisch und manchmal gar nicht erwähnt sind; denn das Augenmerk der ärztlichen Untersuchung war hauptsächlich auf die Mammaveränderungen gerichtet. Neben diesen Erwägungen zur Ätiologie der Mastopathie weisen aber die Zyklusanomalien auch darauf hin, wie leicht Sekretion durch eine Störung im hormonalen Feinspiel verursacht werden kann. Besonders verdeutlichen dies die beiden Fälle der 12-jährigen und der 25-jährigen Patientin.

2. Pathologische Sekretion im Zusammenhang mit Schwangerschaft

(16 von 140 Patientinnen = 11, 5 %)

a) Gravidität: in 3 Fällen wurde Sekretion während der ganzen Schwangerschaft beobachtet (2 davon blutig), in einem weiteren Fall ebenfalls blutige Sekretion ab 35. Woche;
b) Wochenbett: 3 Fälle blutender Mamma;
c) Postlaktation: in 8 Fällen bis zu 2 Jahren milchige, kolostrale Sekretion, davon waren 2 zeitweise blutig verfärbt;
d) post abortum: 1 Fall mit 2 Jahre lang andauernder, zuerst blutiger, dann weißlicher Sekretion.

Zur Frage der blutenden Mamma in Schwangerschaft und Postpartumperiode und zur Frage der persistierenden nachgeburtlichen Galaktorrhoe vergleiche das in TEIL I Dargelegte!

3. Sekretionsverstärkung während Menstruation

Die gesonderte Frage nach einer Verstärkung der Sekretion während der Menstruation wurde immerhin in 8 von 108 Fällen (7, 4 %) bejaht. Die geringe Prozentzahl verwundert nicht, da sie erheblich von der Beobachtungsgabe der Patientin und der Intensität der ärztlichen Befragung abhängig ist.

4. Vorausgegangene Gewebeschädigung der Mamma

Bezüglich einer vorausgegangenen Gewebeschädigung der pathologisch sezernierenden Mamma kann eine positive und eine negative Aussage gemacht werden:

a) Bei 8 von 108 Patientinnen (7,4 %) war schon einmal eine Probeexcision an der Mamma gemacht worden. Dabei wurden gutartige histologische Veränderungen diagnostiziert wie Lipom bei Mammafibrose, Zysten, Zystadenome, stark proliferierende Mastopathie.

b) Speziell wurde auch einem Zusammenhang von pathologischer Sekretion und vorausgegangener Mastitis nachgeforscht. Die Suche verlief bei 108 Patientinnen negativ.

5. Sonstige interessante Nebenbefunde waren bei 8 von 140 Patientinnen zu finden (5,7 %):

1 36-jährige Patientin mit wachsender Struma, -
2 Fälle von Diabetes mellitus; ihnen kommt vermutlich keine Signifikanz im Zusammenhang mit der sezernierenden Mamma zu, -
2 weitere neurologisch-psychiatrische Patientinnen (eine Patientin mit Migräne und eine sehr nervöse Patientin bei Zustand nach vaginaler Totalexstirpation des Uterus), -
1 72-jährige Patientin mit Leberzirrhose und pathologischer Sekretion seit 10 Jahren; Störung des Abbaus im Körper kreisender Hormone (?) - Die Beziehung zwischen Mastopathie und gestörter Leberfunktion ist schon eine alte ärztliche Beobachtung (RISAK) -
1 Patientin klagte über Sekretion nach Cholezystektomie (Reizung peripherer Leitungsbahnen bei Operationen im Bereich des Brustkorbs ?), -
1 ungeklärter Fall einer 26-jährigen Patientin, bei der milchige Absonderung gleichzeitig mit Größerwerden der Brust und Druckgefühl auftrat. Es bestand keine Schwangerschaft (Pregnostikontest negativ), die Röntgenaufnahme der Sella war unauffällig.

Zur Einordnung dieser Fälle sei auf den TEIL I dieser Arbeit verwiesen!

Alle diese Nebenbefunde sind aufgezählt, (1) zur Veranschaulichung der theoretischen Ausführungen im TEIL I, (2) um ihre Wichtigkeit bei der Exploration des Patienten zu betonen und (3) weil dadurch das Symptom der abnormen Mammasekretion erst in adäquaten pathogenetischen Proportionen gesehen wird.

TEIL IV

Die Leistungsfähigkeit der Zytologie im Vergleich mit allen anderen mammadiagnostischen Methoden:

A. Leistungsfähigkeit der Zytologie:

Bevor in diesem letzten Teil auf die Bestimmung der Leistungsfähigkeit der Mammazytologie im Rahmen der anderen diagnostischen Methoden eingegangen wird, werden in einer zusammenfassenden Übersicht die Bedingungen der Möglichkeit einer Mammazytologie dargestellt. Bei der Aufzählung ihrer pathologisch-anatomischen, technischen, zytodiagnostischen und allgemein-klinischen Bedingtheiten werden Vor- und Nachteile der zytologischen Methode sichtbar gemacht, vor allem mit Blickrichtung auf die Karzinomdiagnostik.

1. Begrenzungen der zytologischen Methode

a) Pathologisch-anatomische Voraussetzungen:

Erste wichtige Voraussetzung ist, daß die Brustdrüse sezerniert und somit evtl. abgeschilferte Tumorzellen zur Mamille transportiert werden können. Wir haben gesehen, daß sich die Prozentzahlen bei den wichtigsten Mammaerkrankungen in niedrigen Größenordnungen bewegen (3, 8 - 9, 6 %). Es muß bezweifelt werden, ob dieses Manko durch systematische Massage bzw. Anwendung einer Saugpumpe an der nicht spontan sezernierenden Brust ausgeglichen werden kann; denn (1) ist die Materialausbeute selbst dann noch relativ bescheiden (50 % unter günstigsten Bedingungen!), (2) aus allen 15 - 20 isolierten Drüsengangsystemen wird niemals gleichzeitig Sekret gewinnbar sein. Eine Krebsfährtensuche, wie sie etwa die Vaginalzytologie ermöglicht, ist aus diesem Grund an der Mamma von vornherein insuffizient. (3) Selbst wenn Material gewonnen würde, dürfte es sich dabei überwiegend um Sekret aus dem Sinus lactiferi handeln, und die Wahrscheinlichkeit, dort Karzinomzellen von tiefer liegenden Tumoren anzutreffen, wird durch den mangelhaften Sekrettransport minimalisiert.

Zweite wichtige Voraussetzung ist, daß der maligne Tumor entweder im Gangsystem proliferiert oder aber ins Lumen hinein Zellen abschilfert. Der Prozentsatz im Gangsystem proliferierender Karzinome im Vergleich zu den rein interstitiell wachsenden Karzinomen konnte aus der einschlägigen Literatur nicht ermittelt werden. Darüber hinaus muß der Tumor eine gewisse

Größe erreicht haben (er braucht deshalb noch lange nicht tastbar zu sein!) und darf nicht allzu tief im Gewebe sitzen; denn (1) je weiter der Weg, umso größer die degenerativen Veränderungen an den Zellen und umso größer die Möglichkeit, daß durch Gangobstruktionen, Lumenblockage u. a. Tumorzellen im Gangsystem versacken, (2) je kleiner der Tumor bzw. die Fläche, von der aus Tumorzellen ins Gangsystem desquamiert werden, umso kleiner die Konzentration der Tumorzellen im abgesonderten Sekret und umso größer die Wahrscheinlichkeit, daß Zellen von gleichzeitig bestehenden, aber gutartigen Gewebeprozessen (besonders "komplizierte" Mastopathie und Papillom) die Tumorzellen durch ihre Überzahl in den Ausstrichen gar nicht in Erscheinung treten lassen.

b) Technische Mängel bei der Herstellung der Präparate:

Wir haben schon gesagt, daß die Anzahl der Präparate die Treffsicherheit der zytologischen Diagnose erheblich beeinflußt. Es sollen also in mehreren aufeinanderfolgenden Untersuchungen jeweils soviele Präparate (mindestens zwei) angefertigt werden, wie Sekretmaterial ausgepreßt werden kann. Bei Sekretion aus beiden Brüsten sollen auch beidseitig Präparate abgenommen werden. Durch eine sorgfältige sofortige Fixierung wird einerseits die Materialausbeute verbessert, andererseits die Qualität des zytologischen Bildes durch Antrocknung nicht beeinträchtigt.

c) Zytologische Diagnosestellung:

Färbung und diagnostische Auswertung geschehen im Zentrallabor. Hier liegt eine weitere Quelle potentieller negativer Beeinflussung der Treffsicherheit.

Bei der zytodiagnostischen Beurteilung der Präparate ergeben sich drei Möglichkeiten:

(1) Alle Abstriche sind eindeutig gutartig (Gruppe I, I-II, II). Die Aussagekraft dieser Diagnose ist umso stärker, je mehr Präparate von einer Brust gemacht wurden.

(2) Alle oder nur ein Präparat sind eindeutig positiv (Gruppe IV/V). Diese Diagnose hat absolute Gültigkeit. Es ist die einzige zweifelsfreie zytologische Bewertung; denn selbst mehrfach gutartig beurteilte Abstriche von einer Brust lassen theoretisch das Vorliegen eines okkulten Karzinoms zu.

(3) Alle oder ein Präparat sind zweifelhaft (Gruppe III). Bei dieser Diagnosestellung haben wir schon darauf hingewiesen, wie wichtig die persönliche Erfahrung des Zytologen ist. Aus eigener Erfahrung kann gesagt werden, daß die Toleranz gegenüber zweifelhaften Präparaten in dem

Maße steigt, in dem die Kenntnis der morphologischen Spielbreite im Rahmen des - histologisch erwiesenen - Benignen zunimmt. Wird aber an Stelle der Diagnose "bösartig" ein "zweifelhaft" bzw. an Stelle der Diagnose "zweifelhaft" ein "gutartig" gewagt, so soll damit keineswegs der eigentlichen Problematik aus dem Weg gegangen werden. In diesen Fällen deuten nämlich meist alle zytologischen Anzeichen auf intrakanalikuläre Proliferationsvorgänge hin. Damit ist die Frage nach der Krebshäufigkeit bei "komplizierter" Mastopathie aufgeworfen, der ganze leidige Bereich der Präkanzerose, und es hängt sehr von der Interpretation dieser pathologisch-anatomischen Veränderungen, von der Einschätzung des zytologischen Bildes und der klinischen Symptomatik ab, welche Konsequenzen im einzelnen Fall gezogen werden.

d) Einbeziehung klinischer Nebenbefunde:

Die Sicherheit der zytologischen Diagnose kann auch durch Einbeziehung klinischer Nebenbefunde untermauert werden. Besonderes Gewicht ist dabei auf eine exakte gynäkologische Anamnese und den gynäkologischen Untersuchungsbefund zu legen (Zyklusunregelmäßigkeiten, endokrine Störungen, Hormontherapie, Schwangerschaften, Alter, vorausgegangene Probeexcisionen der Mamma). In Unkenntnis solcher klinischer Befunde kann eine Bewertung mancher Zellbilder schwer fallen. So weisen HOLMQUIST and PAPANICOLAOU, KLINE and LASH auf die morphologischen Ähnlichkeiten zwischen Zellhaufen in Sekreten von Schwangeren und solchen von Papillomen hin.

Diese einseitig negative Blickrichtung auf die Zytologie der Mammasekrete, diese Aufzählung der Imponderabilien, die das "Abwägen" der zytologischen Diagnose ungewollt beeinflussen, ließ vielleicht die Frage aufkommen, warum überhaupt noch Mammazytologie?

2. Folgende Vorteile sprechen für die zytologische Methode

a) Die zytologische Methode verlangt keinen großen Aufwand, zumal sich die meisten Frauenärzte sowieso der Zytologie in der gynäkologischen Krebsfährtensuche bedienen.

b) Die zytologische Methode bedarf keines chirurgischen Eingriffes zur Materialgewinnung. Das exprimierte Sekret braucht nur abgetupft zu werden.

c) Der Effekt ist dennoch groß, da eine morphologische Feindiagnostik getrieben werden kann, die wertvolle Hinweise auf intrakanalikuläre

Epithelproliferationen und Karzinom geben kann.

d) Die Tatsache, daß die Zytologie solche Hinweise auf ein bestehendes Karzinom ermöglicht, ist in der einschlägigen Literatur vielfach hervorgehoben worden (BRILL and KOPROWSKA, CHESLEY and ALTER, DIEGO e di PRUN, EISEN and TAFT, FERREIRA e ZANOTTA, FLEMING, JACKSON and SEVERANCE, JAKOBSON, JENNY, KJELLGREN 1956, 1964, KLINE, KLOPP et al., KOSS, KRATOCHVIL, A MANUAL of CYTOTECHNOLOGY, MASUKAWA et al., MERCIER et REDON, MOURIQUAND 1959, 1962, PAPANICOLAOU et al. 1954, 1956, 1958, RETSCH, RINGROSE, ROMBERG, SAPHIR 1950. 1951, SICARD et al., STREICHER und SANDKÜHLER, WIMAN and SKOGH).

Der Anteil entdeckter Karzinome schwankt je nach Auslese des Patientengutes (gynäkologisch oder chirurgisch) und der Art der Materialgewinnung (Spontansekret, durch Massage oder Saugpumpe gewonnenes Sekret) zwischen 1 : 500 (RINGROSE) und 17 : 53 (RETSCH). In einer subtilen statistischen Untersuchung haben PAPANICOLAOU et al. (1958) unter 412 gesunden Frauen o h n e Brustbeschwerden, bei denen von 613 Brüsten Sekret abgenommen wurde, einen einzigen zytologisch positiven Befund erhoben, dem histologisch ein "Comedocarcinoma, no infiltration seen" entsprach. In einer zweiten Gruppe von 510 Frauen m i t Brustsymptomen (Präparate von 726 Brüsten) wurde von insgesamt 45 histologisch nachgewiesenen Karzinomen in 14 Fällen zytologisch eine gutartige Diagnose gestellt. Bei unseren 163 Patientinnen - gynäkologische Auslese, Spontansekretion, Häufung zwischen 36. und 50. Lebensjahr - fanden sich 5 Karzinome, 3 davon waren zytologisch positiv, 2 falsch negativ.

Bezüglich der Treffsicherheit der zytologischen Methode kann man also sagen, daß etwa Zweidrittel der Karzinome mit sezernierender Brust erfaßt werden.

e) Besondere Bedeutung kommt dabei den Fällen zu, bei denen trotz negativen Palpationsbefundes aus dem Sekretabstrich ein Karzinom entdeckt wird. Wir konnten 2 solche Fälle beobachten.

f) Bei einem Vergleich unserer mammazytologischen Krebsfindungsrate mit der gynäkologischen ergeben sich etwa gleiche Verhältnisse. Von ZINSER wird sie für die Vaginalzytologie auf 2 % beziffert, für die Zytologie pathologischer Mammasekrete fanden wir unter 163 Patientinnen 3 Karzinome, das entspricht ca. 1,8 %.

3. Folgerungen

Die Möglichkeiten einer zytologischen Karzinomdiagnostik sind wie folgt abzuschätzen:

a) Etwa 4 % aller karzinomatösen Brüste sondern gleichzeitig ein pathologisches Spontansekret ab.

b) Der Prozentanteil von Karzinomen unter allen sezernierenden Brüsten schwankt je nach Auslese des Patientengutes erheblich. In unserem Patientengut betrug er ca. 2 von Hundert.

c) Etwa Zweidrittel aller Karzinome mit gleichzeitiger Spontansekretion werden zytologisch erfaßt.

B. Stellung der Mammazytologie im Rahmen der anderen Mammadiagnostika:

Nach dieser kurzen Beurteilung ihrer Leistungsfähigkeit verbleibt als letzte Aufgabe, die Mammazytologie im Feld aller anderen diagnostischen Methoden auf ihre Bedeutung und Stellung hin abzuschätzen.

In der Diagnostik der Mammaerkrankungen gibt es zwei Grundprobleme: die Entscheidung über die Dignität des Gewebeprozesses und die frühestmögliche Erkennung des malignen Wachstums.

Die diagnostischen Methoden, mit deren Hilfe eine Lösung dieser Probleme angestrebt wird, sind vielfältig (TAYLOR III and SLAUGHTER, SAPHIR, MAURER), können jedoch in solche, die makroskopisch und solche, die mikroskopisch vorgehen, gegliedert werden.

1. Makroskopische Diagnosemethoden

Voraussetzung für alle makroskopischen Methoden ist, daß der Gewebeprozeß eine Mindestgröße erreicht hat und, gerade schon feststellbar, ein charakteristisches Wachstumsverhalten offenbart. Je nach Subtilität und "Auflösungsvermögen" des Diagnostikums kann zu einem je früheren Zeitpunkt ein eindeutiger Befund erhoben werden.

a) So gesehen setzt die Inspektion schon weit fortgeschrittene Karzinome für eine prima-vista-Diagnose voraus (peau d'orange, Ulzeration, entstellende Tumoren usw. - siehe KLEINSCHMIDT, SCHULTZ-BRAUNS, GÖGL und LANG).

b) Die Palpation, mit der die Konsistenz des Tumors, seine Verschieblichkeit auf der Unterlage und gegen die Haut und das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen erschlossen werden, gestattet es, das Karzinom schon zu einem früheren Zeitpunkt zu erfassen.

c) Weiter verfeinert und die makroskopische Früherkennung noch mehr be-

günstigend war die Methode der Transillumination (CUTLER), bei der die durchleuchtete Brust mit dunkeladaptiertem Auge betrachtet wurde.

d) Sie wurde sehr bald von der leistungsfähigeren röntgenologischen Mammographie abgelöst (siehe BUTTENBERG und WERNER, EGAN und WELLAUER). Durch Modifikationen dieser Methode gelang es, Dichte, Größe, Lage des Tumors und seine Beziehung zum Nachbargewebe immer besser festzustellen und daraus wichtige bzw. sichere Hinweise zur Dignitätsbeurteilung zu erhalten. Eine der Modifikationen besteht darin, Kontrastmittel in die Drüsengänge einzubringen und im Mammogramm evtl. sichtbare Füllungsdefekte, Verziehungen und Abbrüche der Gänge zum Indikator pathologischer Gewebeveränderungen zu machen (FROSTBERG, KONJETZNY, PICARD, SANDBLOM und LÖFGREN).

c) Die Bildqualität von Mammogrammen wird noch weiter verbessert, wenn anstatt des normalen Films bei der Mammographie eine Metallplatte verwendet wird, die in dünner Schicht mit einem Halbleiter (z. B. Selen) überzogen ist (Xeromammographie nach RUZICKA et al.).

f) Von einer anderen Überlegung herkommend wurde in letzter Zeit die Thermographie (GERSHON-COHEN et al. 1964, SWEARINGEN) bzw. die Thermodiagrammatikographie (GERSHON-COHEN et al. 1965) entwickelt, welche die Wärmeabstrahlung von tumorösen Geweben mit erhöhter Stoffwechselaktivität zur Diagnose heranziehen.

g) Allgemeine Bewertung der makroskopischen Methoden:

Auf die Vor- und Nachteile jeder Methode kann im einzelnen nicht eingegangen werden. Ganz allgemein ist jedoch festzustellen, daß bei jeder Methode mit zahlreichen, die Sicherheit der Aussage negativ beeinflussenden Schwierigkeiten gerechnet werden muß. Einerseits ergeben sich diese Schwierigkeiten aus dem speziellen diagnostischen Vorgehen, das von der Kenntnis bestimmter Organbesonderheiten und ihrer pathologischen Veränderungen ausgeht. Die Spielbreite des Normalen und des Pathologischen bzw. des Benignen und des Malignen ist so groß, daß nur unter jeweils optimalen Bedingungen eindeutige Befunde erhoben werden können. Nach KOLODZIEJSKA und URBAN konnte unter 530 operierten Mammageschwülsten nur bei 382 (72,1 %) eine Übereinstimmung zwischen klinischer Diagnose und histologischem Befund festgestellt werden. Andererseits liegt eine prinzipielle Schwierigkeit darin, daß die Gewebeprozesse mit den genannten Methoden nur makroskopisch erfaßt werden, während doch die Mikromorphologie alleinige Sicherheit bietet. Um diese mikroskopische Beurteilung zu ermöglichen, werden verschiedene Methoden angewandt.

2. Mikroskopische Methoden

a) An erster Stelle muß hier die Zytologie der Brustdrüsensekrete genannt werden. Ihre Leistungsfähigkeit wurde schon ausführlich diskutiert.

b) Bei Sekretion aus einem Gangsystem kann auch eine intraduktale Biopsie durchgeführt werden (LEBORGNE). Hierbei wird nach allmählicher Gangdilation von der Mamille aus bioptisches Material entnommen. Es bleibe dahingestellt, ob die dadurch gewonnenen diagnostischen Erkenntnisse die der Zytologie erheblich übersteigen können.

c) Unabhängig vom Duktussystem kann durch die Aspirationsbiopsie (CYBENKO, FIEBELKORN, SÖDERSTRÖM, STEWART, ZAJICEK et al.) wertvolles diagnostisches Material erhalten werden. Mit einer geeigneten Nadel können Tumoren oder Zystem punktiert und das Punktat zytologisch ausgewertet werden.

d) Die Herstellung von zytologischen Abklatschpräparaten wurde schon erwähnt. Für den Chirurgen liegt das Bestechende dieser Methode darin, daß in extrem kurzer Zeit - nach 5 Minuten bei der Schnellfärbung - sowohl eine relativ sichere Dignitätsaussage über den excidierten Tumor, als auch ein Nachweis von axillaren Lymphknotenmetastasen möglich ist. Die Diagnosestellung aus den Abklatschpräparaten erfordert jedoch den umfassenden Erfahrungsschatz eines zytologisch und histologisch versierten Morphologen (CASTELAIN et CASTELAIN 1951, 1953, 1956, MOURIQUAND 1955). Der Prozentsatz von falschen zytologischen Diagnosen liegt bei 4 von Hundert (MOURIQUAND et DARGENT). Die Methode ist der Sekretzytologie überlegen, da direkte Materialgewinnung vom Tumor möglich ist, ebenso der Tumorpunktion, da diese den Tumor verfehlen bzw. Nachbargewebe des punktierten Tumors oft nicht miterfassen kann. Die Abklatschmethode kann aber das histologische Schnellschnittverfahren nicht ersetzen, sondern als zeitsparende Zusatzmethode nur ergänzen.

e) Diese vier Methoden sind zwar mikromorphologischer Art, ihre Aussagekraft muß sich aber überwiegend auf zytologische Kriterien stützen, da sezerniertes oder bioptisches Material oder Abklatschen von Gewebestücken keine Auskunft über die Epithel-Bindegewebe-Beziehung, d.h. ob invasiv oder nicht invasiv, geben können. Eine gültige Diagnose darüber kann nur an einem histologischen Gewebeschnitt (Probeexcision) gestellt werden. Daß selbst dieser nicht in allen Fällen eindeutige Diagnosen liefern kann, darauf wurde bereits im allgemein-theoretischen Teil dieser Arbeit hingewiesen. Er bleibt jedoch nach wie vor als die sicherste und verläßlichste Methode Maßstab für alle anderen diagnostischen Verfahren.

3. Folgerungen

Will man also die Stellung und Bedeutung der Zytologie innerhalb der gesamten Mammadiagnostik abschätzen, so ergibt sich:

a) Die Zytologie ist eine mikromorphologische Methode, die Hinweise auf ein Karzinom bzw. auf intrakanalikuläre Epithelproliferationen geben kann.

b) Im Gegensatz zu allen anderen mikromorphologischen Methoden bedarf die Zytologie keines chirurgischen Eingriffs.

c) Ihr großer Vorteil liegt darin, daß die Zytologie auch Karzinome erfassen kann, die sich makroskopisch noch nicht nachweisen lassen.

C. Praktische Konsequenzen:

1. Neben dem Palpationsbefund bei sezernierender Mamma sind auch Hinweise aus der Anamnese zur Diagnose verwertbar:

Alter (der Altersgipfel für Karzinome liegt nach BÖHMIG zwischen 46 und 60 Jahren),
Zusammenhang mit Schwangerschaften,
Hormontherapie,
Funktionelle und organische Störungen der Geschlechtsorgane.

2. Beidseitige Mammasekretion darf als unverdächtiges Zeichen einer verstärkten Auswirkung hormonaler Reize auf das Drüsengewebe betrachtet werden. Ebenso ist Blutung aus einer laktierenden Brust praktisch nie Ausdruck eines Karzinoms.

3. Chronische, ekzematöse Veränderungen an der Mamille, die auf entsprechende Therapie nicht zurückgehen, sollten an einen Paget-Krebs denken lassen. Der zytologische Abstrich kann hier die Differentialdiagnose sehr erleichtern.

4. Die drei diagnostischen Methoden der Wahl, die zur Bewertung einer sezernierenden Mamma herangezogen werden, sind Zytologie, Mammographie und Probeexstirpation.

a) Wegen der Möglichkeit, ein palpatorisch nicht erfaßbares Karzinom zu entdecken, sollte die Zytologie in jedem Fall von sezernierender Mamma durchgeführt werden.

- Ergibt die Sekretzytologie eine gutartige Diagnose, so ist nur eine

ärztliche Überwachung in größeren Untersuchungsintervallen anzuraten. Zytologische Anzeichen für intrakanalikuläre Epithelproliferationen mahnen jedoch zur Vorsicht. Dieses Vorgehen ist nur gültig, wenn auch die Mammographie negativ ist.

- Ergibt die Sekretzytologie eine zweifelhafte Diagnose, so sind kurzfristige Kontrollen notwendig.

- Eine eindeutig positive zytologische Diagnose stellt eine Indikation zur histologischen Klärung des zugrundeliegenden Gewebeprozesses dar.

b) Unabhängig von der Zytologie soll in allen Fällen von sezernierender Mamma mit oder ohne palpatorische Veränderungen eine Mammographie durchgeführt werden.

- Ergibt die Mammographie gutartige Gewebeveränderungen, so genügen langfristige ärztliche Kontrollen, es sei denn, die zytologische Diagnose wurde in Gruppe III oder IV eingestuft.

- Im Verdachts- und Zweifelsfall ist die Exstirpation der entsprechenden Gewebepartie notwendig.

Für die Zukunft scheint die Kombination von Mammographie und Thermographie besonders geeignet, die bisherige Zahl der mit makroskopischen Methoden zweifelhaft beurteilten Gewebeprozesse weiter zu reduzieren.

c) Ultima ratio und sicherstes Diagnostikum bleibt jedoch die histologische Untersuchung des exstirpierten Gewebes. Sie ist erforderlich zur Klärung positiver zytologischer Diagnosen und zweifelhafter bis verdächtiger Befunde der Mammographie.

ZUSAMMENFASSUNG:

(1) Physiologische und pathologische Vorgänge am Mammagewebe und deren Auswirkungen auf die Brustsekretion werden dargestellt.

(2) Darauf aufbauend wird die Zytomorphologie der normalen und der abnormalen Brustsekrete beschrieben.

(3) Eine Darstellung der Methoden der zytologischen Materialgewinnung wird gegeben, ebenso wird das Vorgehen bei der zytologischen Diagnostik diskutiert und ein Klassifikationsschema aufgestellt.

(4) Von 163 gynäkologischen Patientinnen - Altersgipfel 36. - 50. Lebensjahr, mit pathologischer Spontansekretion - werden 310 Präparate untersucht. Von 5 histologisch erwiesenen Karzinomen wurden 3 zytologisch erkannt (1,8 % Krebsfindungsrate), 2 waren zytologisch negativ.

(5) Zur Demonstration der vielfältigen Beeinflussung, der die Mamma von seiten des Organismus ausgesetzt ist, werden klinische Nebenbefunde bei pathologischer Brustabsonderung aufgezählt und die dominierende Rolle hormonaler Einflüsse betont.

(6) Die Leistungsfähigkeit der Zytologie und ihre Stellung im Rahmen der gesamten Mammadiagnostik werden in der Weise definiert, daß einerseits eine morphologische Feindiagnostik getrieben werden kann, die eine Krebsfrüherkennung ohne chirurgischen Eingriff ermöglicht, andererseits ihre Anwendbarkeit im wesentlichen auf sezernierende Brüste beschränkt bleiben muß.

(7) Wegen der Möglichkeit, ein palpatorisch nicht erfaßbares Karzinom zu entdecken, wird empfohlen, die Zytologie in jedem Fall von pathologisch sezernierender Mamma heranzuziehen.
Einige praktische Hinweise auf eine sinnvolle Kombination der Zytologie mit den klassischen Diagnosemethoden der Palpation, Mammographie und Probeexstirpation werden gegeben.

BILDTEIL

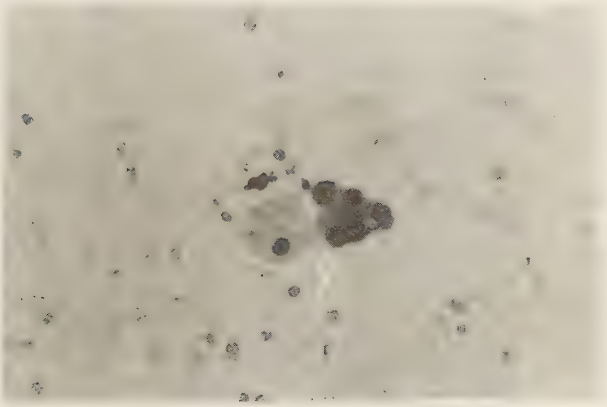


Abb. 1: Ductusepithelzellgruppe, danebenliegend eine Schaumzelle. Beachte den Unterschied zwischen beiden Zelltypen ! (350 x)

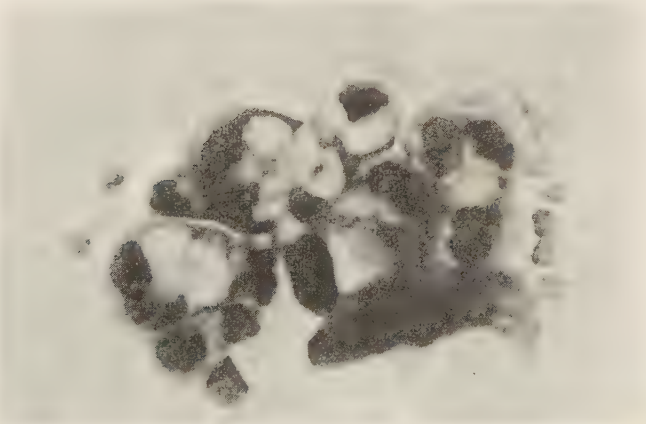


Abb. 2: Gruppe differenzierter Ductuszellen. Beachte die großen Sekretvakuolen und Binucleation ! (700 x)

Abb. 3: Differenzierte Ductuszellen in Laktationssekret. Die Sekretvakuolen sind ins Lumen abgestoßen (700 x).

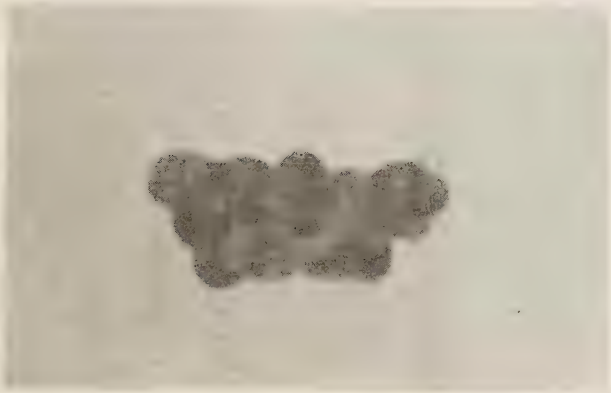


Abb. 4: Zellgruppe mit bläschenförmigen Kernen, die feinkörniges Chromatin und deutliche Nucleoli zeigen. Spärliches Zytoplasma. (Zellen vom Typ II nach KLINE und LASH; 700 x)

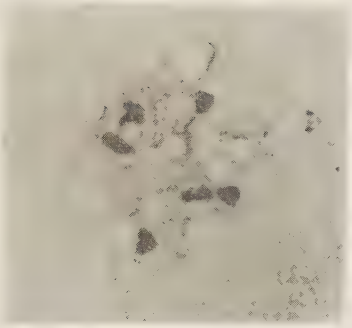


Abb. 5: Typische Schaumzellen aus dem Sekret einer laktierenden Frau (350 x)

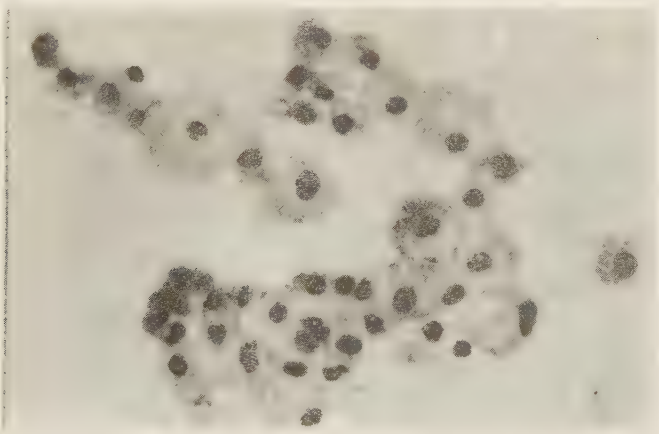


Abb. 6: Lockere Gruppe unterschiedlich großer Schaumzellen (350 x)

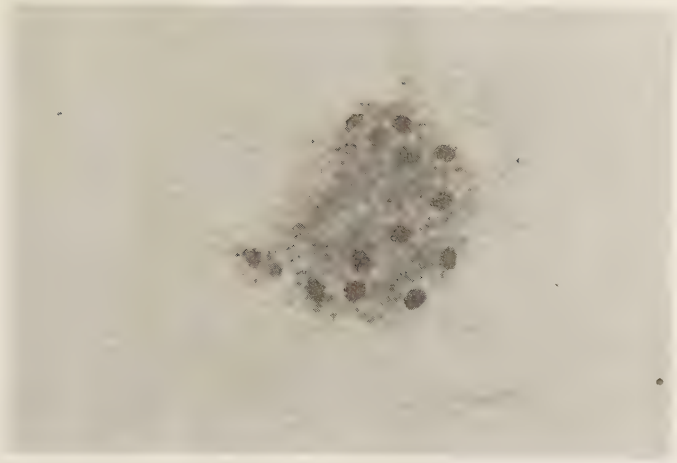


Abb. 7: Riesenzelle, offensichtlich durch Fusion entstanden (350 x)

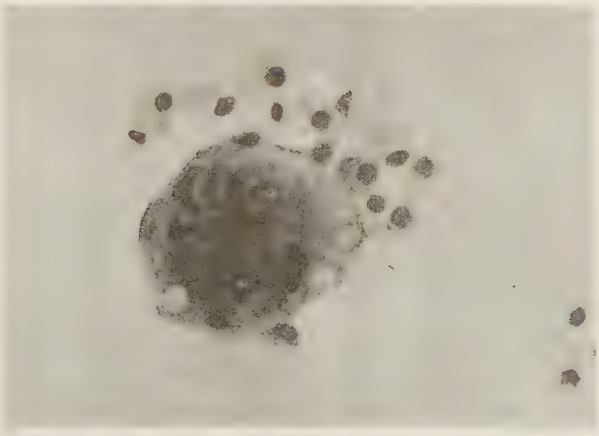


Abb. 8: Riesenzelle amitotischen Ursprungs (350 x)

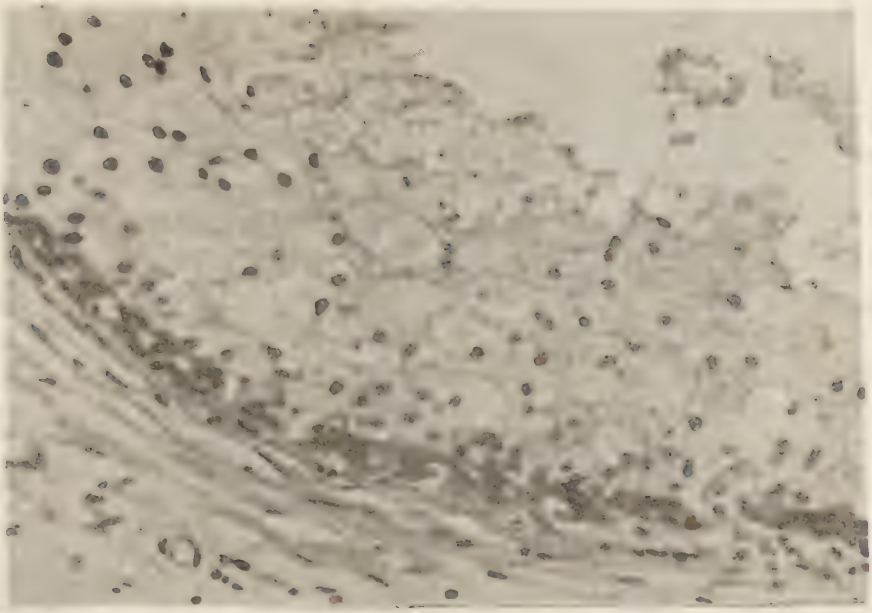


Abb. 9: Proliferiertes Gangepithel vom Schaumzelltyp (280 x)

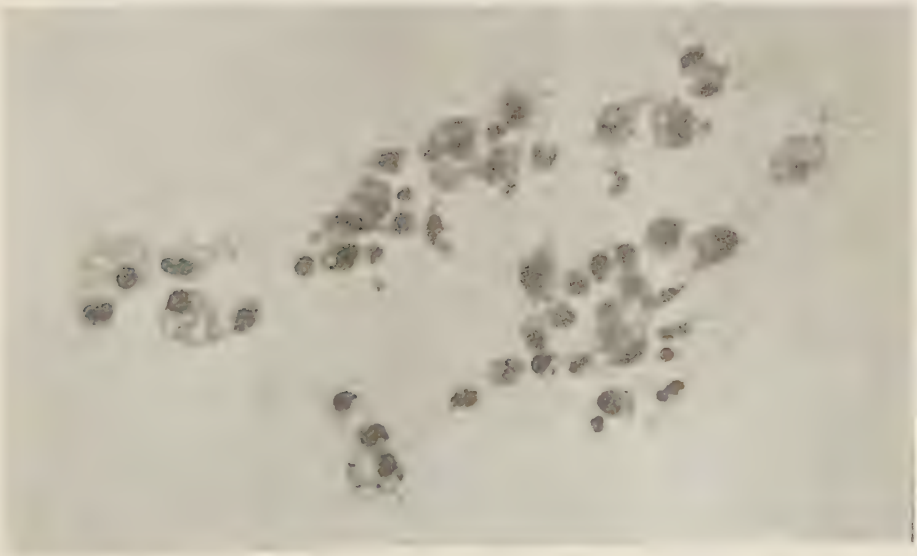


Abb. 10 Beispiel für die Schwierigkeit exakter Grenzziehung zwischen Schaumzellen, Makrophagen und Histiozyten (350 x)

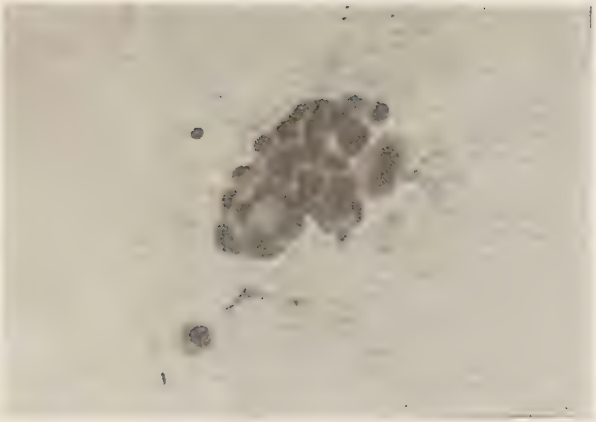


Abb. 11: Epithelgruppe, die von einem Fibroadenom abgeschilfert wurde (350 x)

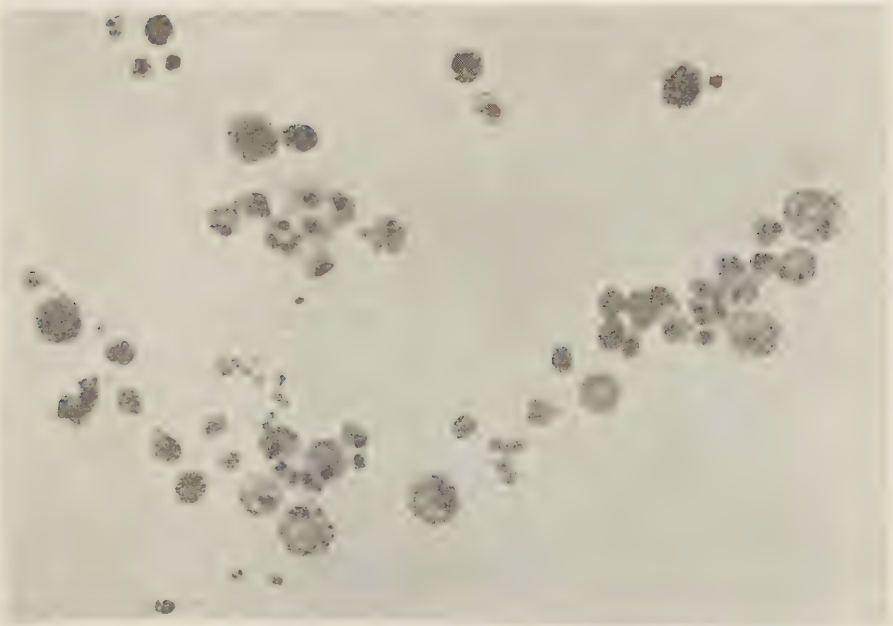


Abb. 12: Schaumzellen bei zystischer Mastopathie (280 x)

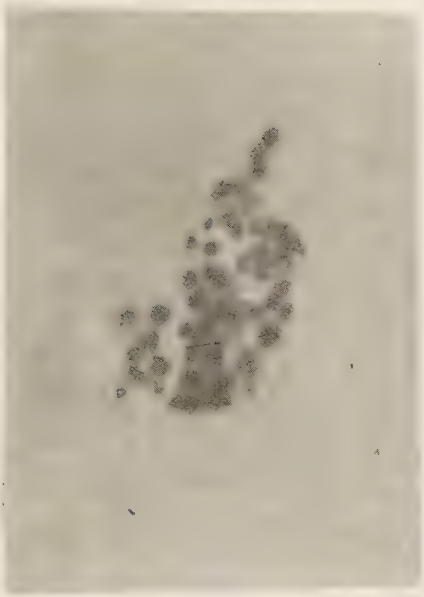


Abb. 13: Ductuszellgruppe (350 x)

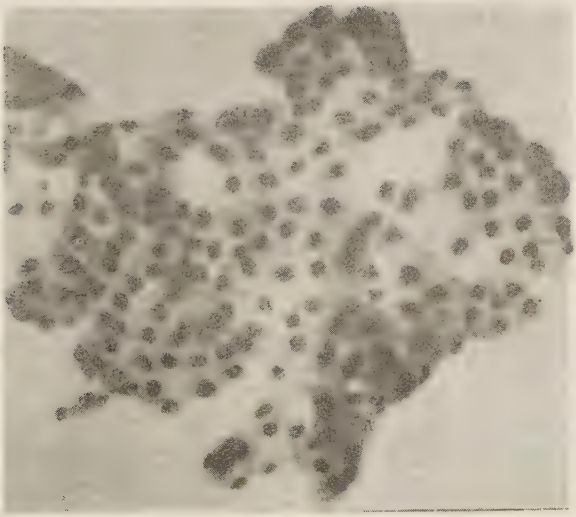


Abb. 14: "Blasse"Epithelien im Verband. Kerne zentral gelegen, Cytoplasma dicht eosinophil gefärbt, guter Zellzusammenhalt. Fotographiert aus einem Abklatschpräparat ! (350 x)

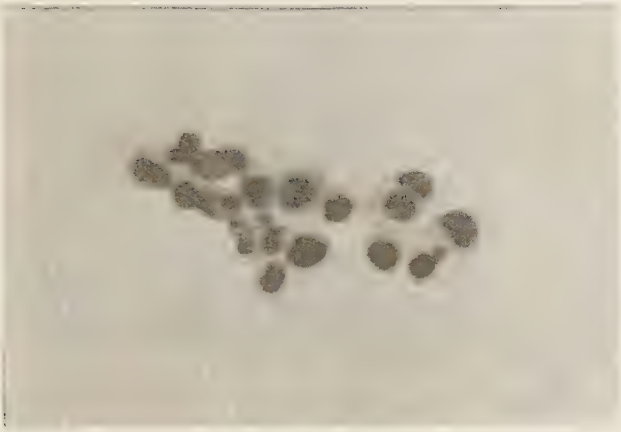


Abb. 15: Ductusepithelzellgruppe mit geringer Zellpolymorphie (700 x)

Abb. 16: Polymorphe Epithelzellgruppe. Beachte Anisozytose und Anisonukleose (700 x).

Abb. 17: Myoepithelzellen zwischen Fibrozytenkernen. Fotographiert aus einem Abklatschpräparat ! (700 x)

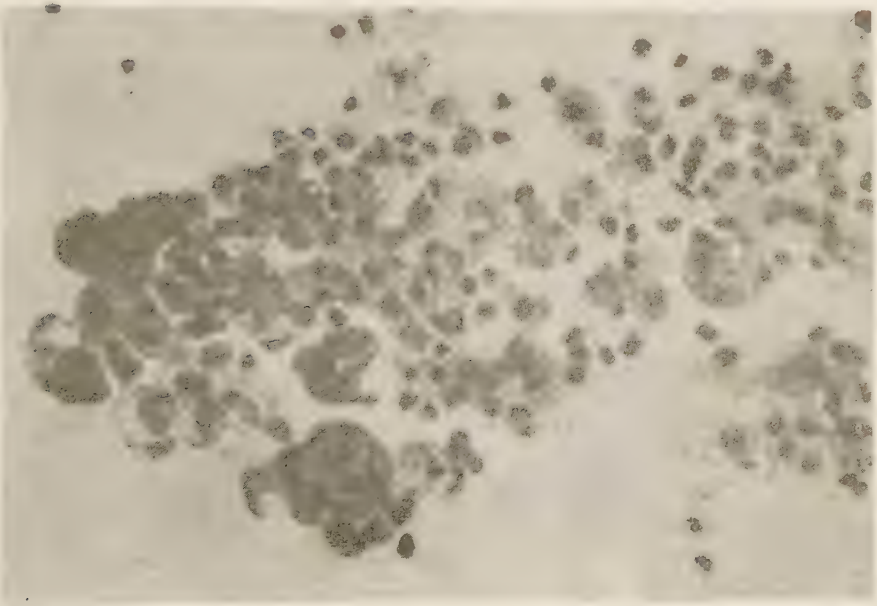


Abb. 18: Schaumzellen und Papillomzellgruppen. Beachte die morphologische Verschiedenheit beider ! (350 x)

Abb. 19 (350 x)

Abb. 20 (350 x)

Abb. 19 und 20 zeigen dicht gepackte Ductuszellgruppen, wie sie bei Papillomen im Mammasekret gefunden werden.

Abb. 21: Gruppe von Karzinomzellen. Beachte grobe Chromatinstruktur und vergrößerte Nucleoli ! (700 x)

Abb. 22: Gruppe von Karzinomzellen. Beachte Kernpolymorphie und "engulfment"! (700 x)

Abb. 23: Karzinomzellen. Beachte Anisonucleose und grobe Chromatinstruktur ! (875 x)

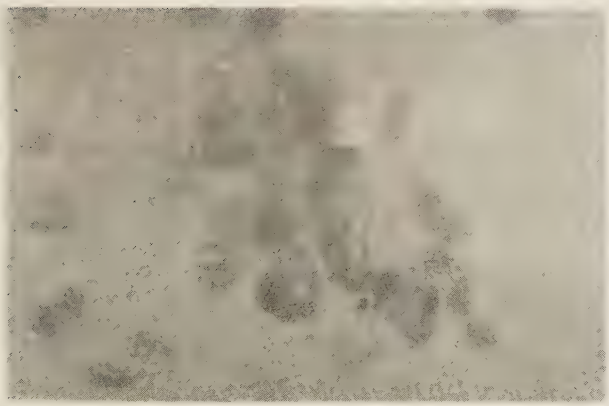


Abb. 24: Histiozytengruppe. Beachte die phagozytierten Zellbrocken ! (875 x)

Abb. 25: Adenokarzinom, das den im Sekret gefundenen Zellveränderungen (Abb. 21-24) zugrundelag (35x)

Abb. 26: Abstrich von einem Paget-Krebs der Mamille. Beachte die großen blasigen Kerne ! (350 x)

Abb. 27 (350 x)

Abb. 28 (350 x)

In beiden Abbildungen sind Zellgruppen, die verdächtig-polymorphe Zellveränderungen aufweisen.

Abb. 29: "Proliferierende Mastopathia fibroadenomatosa cystica". In den zystisch erweiterten Ausführungsgängen sind neben Schaumzellen und Detritus Zellgruppen entsprechend den Abb. 27 und 28 zu beobachten (35 x).

Abb. 30 (350 x) (Legende hierzu siehe Seite 87 bei Abb. 31)

Abb. 31: (350 x) Zwei Zellgruppen mit atypischen Zellalterationen. Die zytologischen Kriterien der Malignität konnten leider nicht überzeugender herausfotografiert werden.

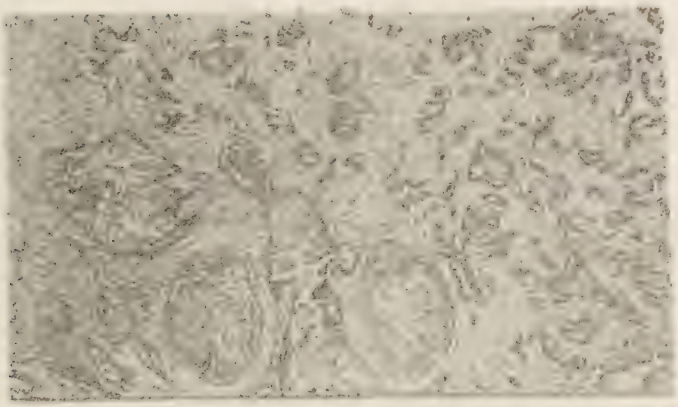


Abb. 32 (18 x) Selbe Brust wie Abb. 29, jedoch 17 Monate später. Diesmal zusätzlich Adenokarzinom.

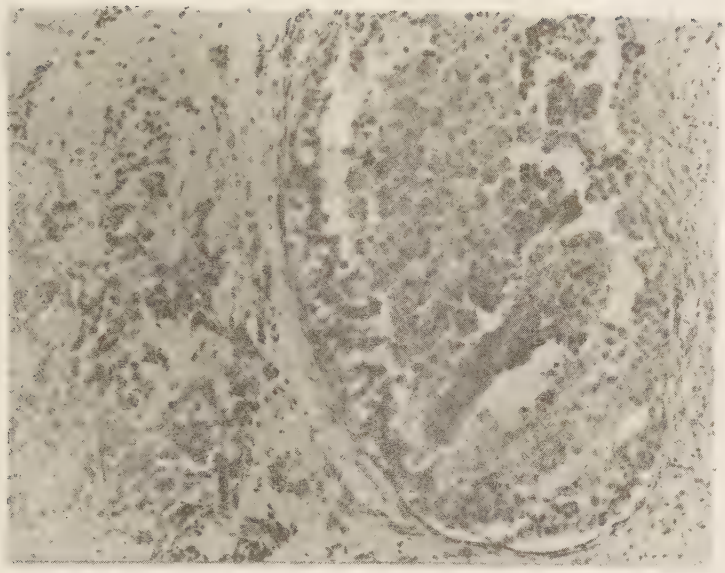


Abb. 33: Ductusgang, erweitert mit proliferiertem Gangepithel. Lumen ausgefüllt von einigen offensichtlich karzinomatösen Zellgruppen, die den im Ausstrich gefundenen (Abb. 30 und 31) entsprechen. Neben dem Ductusgang Karzinomzellnester im Bindegewebe. (140x). Selbes histol. Präp. wie Abb. 32, jedoch anderer Ausschnitt.

Zum Schluß ist es mir ein besonderes Bedürfnis, Herrn Priv. Doz. Dr. med. H. J. Soost für die freundliche Überlassung des Themas, die hilfreiche Beratung bei seiner Bearbeitung und die Übernahme des Referates herzlich zu danken.

Mein besonderer Dank gilt auch dem Direktor der I. Universitäts-Frauenklinik, Herrn Prof. Dr. med. W. Bickenbach, für das Korreferat.

In meinen herzlichen Dank schließe ich ebenfalls ein den Direktor des Pathologischen Institutes, Herrn Prof. Dr. med. W. Büngeler, den Direktor der II. Universitäts-Frauenklinik, Herrn Prof. Dr. med. R. Fikentscher, und den Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik, Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. R. Zenker, für die liebenswürdige Überlassung von morphologischem Arbeitsmaterial.

LITERATURVERZEICHNIS

BACIGALUPO, G.: Über die Rolle der Östrogene bei Mastopathie und Brustdrüsenkrebs. Dtsch. Gesd. wes. 18, 180 - 187 (1962).

BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Stuttgart: Georg Thieme 1959.

BERCOVICI, B. and E. N. EHRENFELD: Nonpuerperal galactorrhoea. J. Obstetr. Gynaec. Brit. Commonwealth 70, 295 - 300 (1963).

BERTINI, B., O. MOSCOVICI, N. FELLER and J. A. De BRUX: Experimental exfoliative cytology in mammary mice carcinogenesis. II. Intern. Kongreß für Exfoliative Zytologie, Paris 21/23. Mai 1965, Vortrag.

BETSON jr., J. R. and M. GOLDEN: Cancer and pregnancy. Amer. J. Obstetr. Gynec. 81, 718 - 728 (1961).

BÖHMIG, R.: Mastopathia fibrosa cystica, ihre Epithelproliferationen und deren Beziehungen zum Carzinom. In: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, Springer Verlag, Bd. 45, 39 - 116 (1964).

BRILL, R. and J. KOPROWSKA: Diagnosis of early carcinoma of the breast by Papanicolaou technic. Amer. J. Surg. 90, 1016 - 1019 (1957).

BÜNGELER, W. und W. DONTENWILL: Über den Begriff der Präcancerose unter besonderer Berücksichtigung der Mastopathie und des atypischen Portioepithels. Med. Klin. 49, 1596 - 1598 (1954).

BUTTENBERG, D. und K. WERNER: Die Mammographie. Stuttgart: F. K. Schattauer Verlag 1962.

CAMPBELL, O. J.: Relationship between cystic disease of the breast and carcinoma. Arch. Surg. 28, 1001 (1934).
- Bleeding nipple. Surgery, S. Louis, 19, 40 - 46 (1946).

CASTELAIN, G. et C. CASTELAIN: Les frottis tissulaires. Presse méd., Paris, 59, 1783 (1951).
- Possibilités et limités du cytodiagnostic extemporané. Presse méd., Paris, 61, 1020 - 1022 (1953).
- Cytodiagnostic extemporané et cytoprognostic des tumeurs du sein. Presse méd., Paris, 64, 2204 - 2206 (1956).

CHESLEY, R. F. and N. M. ALTER: The Papanicolaou smear technique as applied to breast secretions. Bull. Margaret Hague Maternity Hosp., 3, 23 (1950).

COPELAND, M. M. and T. G. HIGGINS: Significance of discharge from the nipple in nonpuerperal mammary conditions. Transact. South. Surg. Ass., Philadelphia, 71, 18 (1959).

Mc CORMICK, W. C., D. JACKSON and C. M. POMERAT: Observations on behavior of exfoliated cells from breasts of dogs in tissue culture. Texas Rep. Biol. Med. 11, 257 - 273 (1953).

CUTLER, M.: Transillumination as an aid in the diagnosis of breast lesions, with special reference to its value in cases of bleeding nipple. Surg. Gyn. Obstetr., 48, 721 (1929).

CYBENKO, N. A.: Punktionen aus Krebs- und krebsartigen Bildungen der Brustdrüsenerkrankungen. Lab. delo, Moskaw, 3 - 6 (1961). Zitiert aus: Medizin der Sowietunion, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1961, S. 2152.

DABELOW, A.: Die Milchdrüse. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen III/3, 277-485, Springer Verlag 1957.

DANESINO, V.: Morphologia delle cellule esfoliate della mamella umana. Arch. ostetr. ginec., Napoli, 56, 366 - 370 (1951).
- Aspetti morphologici delle cellule esfoliate della mamella dei neonati. Arch. ostetr. ginec., Napoli, 57, 213 - 223 (1952).

DIEGO, C. e G. B. DI PRUN: Importanza dell'esame citocariologico della secrezione mammaria in alcune condizioni displasiche e neoplasiche della ghiandolo. Attual. Ostetr. Ginec., 5, 1135 (1959).

DÖRING, G.: Über Veränderungen des Brustvolumens im Zyklus. Arch. Gynäk. 184, 51 - 58 (1954).

DONNELLY, B. A.: Nipple discharge; its clinical and pathological significance. Ann. Surg., Philadelphia, 131, 343 - 355 (1950).

DONTENWILL, W.: Die Bedeutung des Follikelhormons für die Entstehung des Mammakarzinoms und die Beziehung der hormonell ausgelösten Mastopathie zum Krebs der Brustdrüse. Zschr. Krebsforsch. 60, 476 (1955 a).
- Die Bedeutung hormonaler Einflüsse für die Entstehung und das Wachstum bösartiger Geschwülste. Münch. med. Wschr. 97, 210 (1955 b).
- Die Bedeutung der Hormone für die Geschwulstentstehung. Zbl. Gynäk. 83, 1704 (1961).

EGAN, R. L. und WELLAUER, L.: Mammographie. Lehrbuch der Röntgendiagnostik Bd. I, 217 - 222, Stuttgart: Georg Thieme 1965.

EISEN, M. J. and R. H. TAFT: Cytological diagnosis of mammary cancer associated with incipient Paget's disease of nipple. Cancer, Philadelphia, 4, 150 - 153 (1951).

ENGEL, S.: An investigation of the origin of the colostrum cells. J. Anat., London, 87, 362 - 366 (1953).

ENGELSCHALK, W.: in: W. BICKENBACH und H. J. SOOST: Berichte über die 1. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Angewandte Zytologie vom 5. - 7. Sept. 1963 in München. Verlag Dr. E.-A. Mueller, München, S. 309 (1964).

EWING, M.: Stagnation in the main ducts of the breast. J. Roy. Coll. Surg., Edinburgh, 8, 134 (1963).

FERREIRA, C. do AMARAL, and C. A. ZANOTTA: Mammary cytology in the early diagnosis of breast pathology. An. brasil. ginec. 44, 351 - 358 (1957).

FIEBELKORN, H. J.: Ist die Diagnose des Mammakarzinoms cytologisch möglich? Strahlentherapie 95, 587 (1954).

FITTS, W. T., J. D. MAXWELL and R. C. HORN: The significance of nipple discharge. Ann. Surg., Philadelphia, 134, 29 - 39 (1951).

FLEMING, R. M.: Cytological studies on lesions of the breast: findings in nipple secretions and aspirates from tumors. South. Med. J., Birmingham (Ala.), 48, 74 - 78 (1955).

FOOTE, F. W. and F. W. STEWART: Comparative studies of cancerous versus noncancerous breasts. I. Basic morphologic characteristics. Ann. Surg., Philadelphia, 121, 6 (1945).

- A histologic classification of carcinoma of the breast. Surgery, S. Louis, 19, 74 - 99 (1946).

FROSTBERG, N.: Über Mammographie von Brüsten mit pathologischer Sekretion. Acta radiol., Stockholm, 23, 9 - 21 (1942).

GAEHTGENS, G.: Die blutende Mamma. Das Symptom und seine Bewertung. Zbl. Gynäk. 77, 1719 - 1731 (1955).

GÅRDLUND, W.: Über das Vorkommen von Kolostrum in weiblichen Brustdrüsen und dessen Bedeutung als diagnostisches Hilfsmittel. Arch. Gynäk. 106, 289 - 307 (1917).

GERSHON-COHEN, J., S. M. BERGER, J. D. HABERMANN and R. B. BARNES: Thermography of the breast. Amer. J. Roentgenol. 91, 919 - 926 (1964).

GERSHON-COHEN, J., S. M. BERGER, J. D. HABERMANN, BRUESEKE and ISARD: Thermodiagrammaticography. ICR, Rom 1964, wissenschaftliche Ausstellung.

GIARDINI, R. G.: Derrame mamilar. Obstetr. latino-amer. 21, 155-163 (1963).

GÖGL, H. und F. J. LANG: Brustdrüse. In: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie Bd. II/1, 359 - 404, Berlin: W. de Gruyter u. Co. 1957.

GRAY, H. K. and G. A. WOOD: Significance of mammary discharge in cases of papilloma of the breast. Arch. Surg. 42, 203 (1941).

GREGL, A. und R. SCHUSTER: Die klinische Symptomatik der chronischen Mastopathie und ihre Beziehungen zum Brustkrebs. Chirurg 34, 337 - 340 (1963).

GRUBER zitiert nach XHENSEVAL.

GRYNFELTT zitiert nach XHENSEVAL.

HAMPERL, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. Springer Verlag 1960.

HANSEN, R.: Über den diagnostischen Wert der Colostrumabsonderung. Zbl. ges. Gynäk. 66, 135 - 150 (1942).

HINCHEY, P. R.: Nipple discharge. Ann. Surg., Philadelphia, 113, 341 - 356 (1941).

HOLMQUIST, N. D. and G. N. PAPANICOLAOU: The exfoliative cytology of the mammary gland during pregnancy and lactation. Ann. N. Y. Acad. Sc. 63, 1422-1435 (1956).

HUMPHREY, L. J. and M. SWERDLOW: Relationship of benign breast disease to carcinoma of the breast. Surgery, S. Louis 52, 841 - 846 (1962).

JACKSON, D.: The study of the cytologic pattern of breast and nipple secretion with emphasis on its value in detection of the silent asymptomatic papilloma. Proc. Symp. Exfoliative Cytology 1951, p. 75.

JACKSON, D. and A. O. SEVERANCE: Cytological study of nipple secretions as an aid in the diagnosis of breast lesions. Texas J. Med. 41, 512 (1946).

JACKSON, D., D. A. TODD and P. L. GORSUCH: Study of breast secretion for detection of intramammary pathologic change and of silent papilloma. J. Internat. Coll. Surgeons, Chicago 15, 552 - 568 (1951).

JAKOBSON, B. D.: Early diagnosis of carcinoma of the breast by cytologic technic with report of a case. J. Med. Soc. N. Jersey 47, 337 - 338 (1950).

JASCHKE, R. TH. von: Die weibliche Brustdrüse. In: Biologie und Pathologie des Weibes Bd. V/2, 773 - 907, Verlag Urban und Schwarzenberg 1953.

JENNY, J.: Der cytologische Abstrich als Hilfsmittel bei der Diagnose des Mammakarzinoms. Gynaecologia, Basel, 152, 114 - 117 (1961).

JOHNSON, H. W., D. POSHYACHINDA, G. Mc CORMICK and E. C. HAMBLEN: Lactation with a phenothiacine derivat (Termaril). A case report. Amer. J. Obstetr. Gynec. 80, 124 - 127 (1960).

KILGORE, R., R. FLEMING and M. RAMOS: The incidence of cancer with nipple discharge and the risk of cancer in the presence of papillary disease of the breast. Surg. Gynec. Obstetr. 96, 649 (1953).

KLEINSCHMIDT, O.: Die Brustdrüse. In: Klinik der bösartigen Geschwülste Bd. III, 5 - 89, Leipzig 1927.

KLEISS, E.: Zum Problem der zyklischen Veränderungen in der weiblichen Brustdrüse. Gegenbaurs Morph. Jb. 104, 609 - 630 (1963).

KJELLGREN, O.: Cytologic studies of nipple discharge. Acta radiol., Stockholm, 46, 753 (1956).

- The cytologic diagnosis of cancer of the breast. Acta cytol. 8, 216 - 222 (1964).

KLINE, T. S.: Diskussionsbeitrag zu Vortrag Kjellgren auf dem Symposion on the Comparative Diagnostic Accuracy, Efficiency and Specifity of Technics for the Detection of Malignancy. Acta cytol. 8, 222 (1964).

KLINE, T. S. and S. LASH: Nipple secretion in pregnancy. A cytologic and histologic study. Amer. J. clin. Path. 37, 626 - 632 (1962).

- The bleeding nipple of pregnancy and postpartum period. Acta cytol. 8, 336 - 340 (1964).

KLOPP, C. T., J. D. HOYLE and B. B. BLADES: Diagnosis of early breast cancer. J. Amer. Med. Ass. 150, 856 - 858 (1952).

KLOTZ, H. P., H. CHIMENES et M. DRODOWSKY: A propos du syndrome galactophorrhée-aménorrhée survenant en dehors de tout accouchement (syndrome d'Argonz - del Castillo ou de Forbes - Albright). Sem. hôsp., Paris, 36, 692 - 700 (1960).

KOLODZIEJSKA, H. und A. URBAN: Die Beurteilung des Wertes der klinischen Diagnose bei operablen Mammageschwülsten. Nowotwory, Warszawa, 7, 231 - 238 (1957). Zitiert aus: Medizin der Sowjetunion und der Volksdemokratien im Referat Bd. VI, 355, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1959.

KONJETZNY, G. E.: Mastopathie und Milchdrüsenkrebs. Stuttgart: F. Enke Verlag 1954.

KOSS, L. G.: Diagnostic cytology and its histopathologic bases. J. B. Lippincott Comp. 1961, Philadelphia.

KRAUS, F. T. and R. D. NEUDECKER: The differential diagnosis of papillary tumors of the breast. Cancer, Philadelphia, 15, 444 (1962).

KRATOCHVIL, K.: Die pathologische Sekretion der weiblichen Brustdrüse und ihre Bedeutung in der Früherkennung des Brustkrebses. Krebsarzt 16, 362 - 368 (1961).

LABHART, A.: Klinik der inneren Sekretion. Springer Verlag 1957.

McLAUGHLIN jr., C. W., J. R. SCHENKEN and J. X. TAMISIEA: Study of precancerous epithelial hyperplasia and noninvasive papillary carcinoma of breast. Ann. Surg., Philadelphia, 153, 735 - 744 (1961).

McLAUGHLIN jr. C. W. and J. D. COE : A study of nipple discharge in the nonlactating breast. Ann. Surg., Philadelphia, 157, 810 - 816 (1963).

LEBORGNE, R.: Intraductal biopsy of certain pathologic processes of the breast. Surgery, S. Louis, 19, 47 (1946).

LEIS jr. H. P.: Significance and treatment of nipple discharge. J. Internat. Coll. Surgeons, Chicago, 35, 47 - 54 (1961). Zitiert aus Clark and Cumley, The Year Book of Cancer (1961 - 1962 Year Book Series), Year Book Medical Publishers, Chicago 1962, p. 79.

LEWISON, E. F. and R. G. CHAMBERS: Clinical significance of nipple discharge. J. Amer. Med. Ass. 147, 295 - 299 (1951).

LEWISON, E. F.: Breast cancer and its diagnosis and treatment. Williams and Wilkins Co. 1955.

LINDELL, M. M. jr. and J. J. BOYLE jr.: Improved method in diagnostic roentgenography of the breast. Amer. J. Roentgenol. 86, 178 - 183 (1961).

LINZBACH, A. J.: Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums einschließlich Hypertrophie und Riesenzellen. Handbuch der allgemeinen Pathologie Bd. VI/1, 180 - 306, Springer Verlag 1955.

MANUAL OF CYTOTECHNOLOGY edited by National Comittee for Career in Medical Technology, Service Printing Comp., Wichita Falls, Texas 1963.

MARTIUS, H.: Lehrbuch der Geburtshilfe. Stuttgart: Georg Thieme 1964

MASUKAWA, T., E.F. LEWISON and J.K. FROST: The cytological examination of breast secretions. II. Intern. Kongreß für Exfoliative Cytologie, Paris 21./23. Mai 1965, Vortrag.

MAURER, H.J.: Tumoren der Mamma. In: Diagnostik der Geschwulstkrankheiten, Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1962, S. 618 - 629.

Das MEDIZINISCHE PERISKOP: Galaktorrhoe außerhalb von Schwangerschaft und Puerperium, 16, 7 - 10, C.H. Boehringer u. Sohn, Ingelheim 1966.

MERCIER, J. et H. REDON: Valeur diagnostique de l'écoulement mammaire. Ann. Chir. 13, 745 - 749 (1959).

MISCHEL, W.: Die pathologische Sekretion der Brustdrüsen außerhalb der Schwangerschaft. Sitzungsbericht der Hamburgischen Geburtshilflichen Gesellschaft vom 15.11.1963. In: Geburtsh. u. Frauenhk. 24, 422 (1964).

MOGUILEVSKY, L.: Early diagnosis of breast tumors. Prensa méd. argent. 39, 785 (1952).

MOORE, S.W., J. PEARCE and E. RING: Intraductal papilloma of the breast. Surg. Gyn. Obstetr. 112, 153 - 158 (1961).

MOURIQUAND, J.: Contribution à l'étude de la cytologie mammaire par frottis et empreintes. Thèse, Laboratoire de Cytologie de l'Institut Pasteur de Lyon. Abstr. in Lyon méd. 194, 365 (1955).
- Cytologie mammaire. Rev. franç. Gynéc. 54, 427 - 442 (1959).
- Cytodiagnostik der Brustdrüse, Heft 1, F. Hoffmann-LaRoche & Cie. 1962 - 270 - 33955.
- F.A. IKLE et J. JENNY: Cytodiagnostic mammaire, Heft 2, F. Hoffmann - La Roche & Cie. 1962 - 270 - 34611.
- et M. DARGENT: L'empreinte mammaire, étude cytopathologique. Bull. Ass. franç. Cancer, 44, 449 - 465 (1957).

MULLER, J.H. et J. JENNY: Detection des cellules myoépithéliales en panier dans le frottis d'écoulements mammaires - un élement nouveau du diagnostic cytologique de la maladie de Reclus. Vortrag gehalten auf der Assemblée Générale et la Première Séance de Travail de la Société Française de Cytologie Clinique 20.10.1961, Faculté de Médicine de Paris.

NEIMEIER, R., A. HAUSER, M. KELLER, F. LABHART, R. WENNER und V. STAMPFLI: Die pathologische Laktation. Schweiz. med. Wschr. 89, 442 -445 (1959).

NISSEN, R.: Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse und ihre Behandlung. Vortrag gehalten auf der 125. Tagung der Mittelrheinischen Gesellschaft für Geburtsh. und Frauenhk., Worms 1960, Tagungsbericht in: Geburtsh. und Frauenhk. 20, 1280 (1960).
- Die Brustdrüse. In: Lehrbuch der Chirurgie, Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1964, S. 430 - 450.

NOHRMANN, B. A.: Cancer of the breast - a clinical study of 1042 cases treated at Radiumhemmet 1936 - 41. Acta radiol. Suppl. 77, (1949).

PÁLOS, L. A., A. HAYNAL und Z. ANTALÓCZY: Der Zusammenhang zwischen Chiari-Frommel-Syndrom und dem hypophysär-hypothalamischen System. Zbl. Gynäk. 85, 328 - 331 (1963).

PAPANICOLAOU, G. N.: Atlas of exfoliative cytology with supplements. The Commonwealth Found, Harvard Univ. Press, Cambridge (Mass.) 1954.
- D. G. HOLMQUIST and G. M. BADER: Observations on cytology of breast secretions. First Annual Meeting of the Inter-Society Cytology Council, Philadelphia, 1953, p. 25.
- and D. G. HOLMQUIST: On the morphologic relationship of duct epithelial cells and foam cells as observed in breast secretion smears. Proc. Inter-Society Cytology Council, Cleveland, Ohio, 1955, p. 18.
- G. M. BADER, D. G. HOLMQUIST and E. A. FALK: Cytologic evaluation of breast secretions. Ann. N. Y. Acad. Sc. 63, 1409 - 1421 (1956).
- D. G. HOLMQUIST, G. M. BADER and E. A. FALK: Exfoliative cytology of the human mammary gland and its value in the diagnosis of cancer and other diseases of the breast. Cancer, Philadelphia, 11, 377 - 409 (1958).

PICARD, J. D.: Examen radiologique d'un écoulement mamelonaire: technique et résults. Gynéc. prat., Paris, 3, 279 - 296 (1962).

RETSCH, H. H.: Die Zytodiagnostik des Mammakarzinoms. 142. Sitzung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Düsseldorf, 1965, Tagungsbericht in: Geburtsh. und Frauenhk. 25, 563 (1965).

RINGROSE, C. A. D. zitiert aus: Bedeutung der zytologischen Untersuchung der Brustdrüsensekretion. Medical Tribune 1, 14 - 15 (1966).

RISAK, E.: Der klinische Blick. Wien: J. Springer Verlag 1937.

ROMBERG, G. H.: Intraductal carcinoma of the mammary gland: detection by the cytologic technic. N. Y. State J. Med. 52, 589 - 591 (1952).

RUSH jr., B. F. and W. M. KRAMER: Proliferative changes and occult carcinoma in the breast of the aging female. Surg. Gyn. Obstetr. 117, 425 - 432 (1963).

RUZICKA jr., F. F., L. KAUFMANN, G. SHAPIRO, J. V. PEREZ and C. E. GROSSI: Xeromammography and film mammography. Radiology 85, 260 - 269 (1965).

SANDBLOM, P. and F. O. LÖFGREN: Diagnosis and treatment of discharging nipple in absence of palpable tumor. Acta chir. Scand. 103, 81 (1952).

SAPHIR, O.: Cytologic examination of breast secretions. Amer. J. Clin. Path. 20, 1001 - 1010 (1950).
- Results in the diagnosis of breast lesions by cytology. In: Proc. Symposion on Exfoliative Cytology Amer. Cancer Soc. 1951, p. 71 - 74.
- Early diagnosis of breast lesions. J. Amer. Med. Ass. 150, 859 - 861 (1952)

SCHMID, H. H.: Brustkrebs und Schwangerschaft. 125. Tagung der Mittelrheinischen Gesellschaft für Geburtsh. und Gynäkologie, Worms 1960, Tagungsbericht in: Geburtsh. und Frauenhk. 20, 1281 (1960).

SCHULTZ, A.: Pathologische Anatomie der Brustdrüse. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Berlin: Springer Verlag 1933, Bd. VII/2, S. 1 - 177.

SCHULTZ-BRAUNS, O.: Geschwülste der Brustdrüse. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Berlin: Springer Verlag 1933, Bd. VII/2, S. 209 - 398.

SHILLER-VOLCKOVA, N. N., K. A. AGAMOVA and N. I. NIKITINA: The cytomorphological criteria of atypical or precancerous epithelial proliferation of glandular organs. Vortrag gehalten auf dem II. Internationalen Kongreß für Exfoliative Cytologie, Paris 21./23. Mai 1965.

SICARD, A., F. FLABEAU et C. MARSAN: Cytodiagnostic des écoulements séro-sanglants par le mamelon. Presse méd., Paris 63, 111 - 112 (1955).

SMOLKA, H. und H. J. SOOST: Grundriß und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2. Aufl. 1965.

SÖDERSTRÖM, N.: Cytologische Punktionsdiagnostik. Nord. Med. 56, 1645 (1956).

SOOST, H. J.: Untersuchungen zum unterschiedlichen Verlauf bösartiger Geschwulsterkrankungen des weiblichen Genitale, unter besonderer Berücksichtigung strahlenbehandelter Collumcarcinome. Habil.-Schr. München 1964.

STAHL, J. und H. J. ENGLERT: Die Brustdrüsenerkrankungen. Leipzig: VEB Georg Thieme 1954.

STEWART, F. W.: The diagnosis of tumors by aspiration. Amer. J. Path. (Supp.) 9, 801 - 812 (1933).

STOUT, A. P. and J. PHILLIPS zitiert nach JACKSON et al. (1951).

STREICHER, H. J. und S. SANDKÜHLER: Klinische Zytologie - ein Grundriß der allgemeinen Zytologie und der Zytodiagnostik. Stuttgart: Georg Thieme 1953.

SWEARINGEN, A. G.: Thermography: Report of the radiographic and thermographic examinations of 100 patients. Radiology 85, 818 - 824 (1965).

TAYLOR III, S. G. and D. SLAUGHTER: The physician and the cancer patient. J. Amer. Med. Ass. 150, 1012 (1952).

VOSS, H. E.: Hormonale Regelung der Laktation. Dtsch. med. Wschr. 83, 288 ff und 328 ff (1958).

De WAARD, F., E. A. BAANDERS-van HALEWIJN and J. HIUZINGA: The bimodal age distribution of patients with mammary carcinoma, evidence for the existence of two types of human breast cancer. Cancer, Philadelphia, 17, 141 (1964).

WARREN, S.: Relationship of chronic cystic mastitis to carcinoma of the breast. Surg. Gyn. Obstetr. 71, 257 (1940).

WHITE, T. T. and W. C. WHITE: Breast cancer and pregnancy. Ann. Surg. Philadelphia, 144, 384 - 393 (1956).

WILDNER, G. P., W. ÖHMISCH, E. HILLER und T. UMBREIT: Die Mastopathia chronica cystica und die Erkrankungserwartung der Frau für den Brustdrüsenkrebs. Zschr. Krebsforsch. 65, 11 (1962).

WIMAN, L. G. and M. SKOGH: Exfoliative cytodiagnosis in four cases of Paget's disease of the nipple. Acta dermato-venerol., Stockholm, 43, 32 - 38 (1963).

WOLPERS, C.: Die blutende Mamma. Arch. klin. Chir., Berlin, 174, 447, 1933.

XHENSEVAL, P.: Modifications cytologiques de la sécrétion mammaire au cours de la grossesse. Bruxelles-med. 29, 3018-3036 (1949).

ZAJICEK, J., S. FRANZÉN, P. JAKOBSON, C. RUBIO and B. UNSGAARD: The cytologic diagnosis of aspiration biopsies from mammary tumors: a critical review of 2200 biopsies. Vortrag gehalten auf dem II. Internationalen Kongreß für exfoliative Cytologie, Paris, 21./23. Mai 1965.

ZINSER, H. K.: Folgerungen aus den Ergebnissen eines zytologischen Karzinomsuchprogramms. Geburtsh. und Frauenhk. 25, 781-794 (1965).

LEBENSLAUF :

Ich, Peter Ries , bin geboren am 6. 1. 1942 in München als Sohn des jetzigen Universitäts-Professors Dr. med. Julius Ries und seiner Ehefrau Dr. med. Maria Ries, geb. Schlechter.

Die Volksschule besuchte ich von 1948 - 52 in der Werdenfelsschule in München. Ab 1952 war ich Schüler des Theresien-Gymnasiums in München, wo ich auch 1961 mein Abitur bestand.

Das Medizinstudium absolvierte ich an der Universität München. Nach dem im Oktober 1962 abgelegten Vorphysikum bestand ich das Physikum im März 1964.

Am 28. VI. 67 bestand ich das Medizinische Staatsexamen.